

ilmedicopediatra 2021;30(4):6-10;  
doi: 10.36179/2611-5212-2021-53

# Nutrizione, immunità e resistenza alle infezioni: l'importanza dell'equilibrio degli apporti nutrizionali dei microelementi

Adima Lamborghini<sup>1</sup>, Mattia Doria<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Coordinatrice nazionale Area Alimentazione e Nutrizione FIMP;

<sup>2</sup>Segretario nazionale alle Attività Scientifiche ed Etiche FIMP

È noto che uno stato nutrizionale ottimale può ridurre il rischio di infezioni virali e delle loro conseguenze. Molte evidenze provano che una nutrizione povera non solo quantitativamente, ma anche qualitativamente, è in grado di ridurre le difese immunitarie aumentando il rischio di malattie virali, in termini sia di durata che di suscettibilità.

La relazione tra nutrizione e infezioni virali è duplice: i nutrienti hanno un impatto sullo sviluppo del sistema immune umano, dall'altro la malnutrizione è strettamente correlata all'immunodeficienza. I deficit di singoli nutrienti sono in grado di alterare la risposta immune, aumentando la suscettibilità alle infezioni, sia direttamente, sia attraverso carenze secondarie a stati patologici quali la presenza di tossine, lo stress, gli alimenti troppo raffinati o processati, la sedentarietà.

Il ruolo della nutrizione nel sostenere una risposta immune efficiente è stato studiato ampiamente, dimostrando il ruolo degli specifici nutrienti (micronutrienti, vitamine e minerali) a sostegno della risposta immune, sia da soli che in sinergia tra loro. Inoltre, non solo i deficit nutrizionali, ma anche l'eccessivo intake di alcuni nutrienti può essere collegato ad alterazioni della risposta immune. Pertanto, per prevenire e contrastare le infezioni è essenziale per un sistema immune efficiente e, alla base di questa, c'è sicuramente una dieta adeguata e bilanciata anche per il suo ruolo nel determinare la salute del microbiota intestinale che si correla e interagisce direttamente con il sistema immune. Uno stato nutri-

## Corrispondenza

Mattia Doria

mattiadoria@fimp.pro

**How to cite this article:** Lamborghini A, Doria M. Nutrizione, immunità e resistenza alle infezioni: l'importanza dell'equilibrio degli apporti nutrizionali dei microelementi. Il Medico Pediatra 2021;30(4):6-10. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2021-53>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

zionale ottimale è, inoltre, fondamentale per modulare i processi infiammatori e lo stress ossidativo, correlati al sistema immunitario. Alcuni costituenti della dieta, l'alimentazione e lo stress ossidativo sono stati correlati tra loro ed è stato studiato il ruolo della dieta e degli alimenti nel modulare gli stati infiammatori, compresa la cosiddetta infiammazione silente che caratterizza lo stato di obesità.

Tra i nutrienti che sono più studiati per il loro ruolo nell'esercitare attività antinfiammatoria e antiossidante sono inclusi gli acidi grassi omega-3, sostanze quali i polifenoli, i carotenoidi e le vitamine ampiamente contenute nei vegetali. Anche le fibre alimentari presenti negli alimenti vegetali hanno effetti benefici attraverso meccanismi di tipo antinfiammatorio, tra cui processi fermentativi a opera dei batteri intestinali e la formazione di composti metabolici, i più importanti dei quali sono gli acidi grassi a corta catena (SCFA). Questi composti attivi possono essere importanti nell'omeostasi dell'infiammazione e dello stress ossidativo, prima e durante l'infezione acuta, ma possono essere presenti anche altri meccanismi. Ad esempio l'acido retinoico, metabolita della vitamina A, interagisce con il fattore di trascrizione RAR (*Retinoid Acid Receptor*), mentre la vitamina D si ipotizza sia coinvolta in fattori di trascrizione e nei recettori cellulari importanti per la penetrazione virale nella cellula (ad es. l'enzima di conversione dell'angiotensina 2) inibendo l'ingresso nella cellula delle particelle virali.

La risposta immune è fortemente modulata dallo stress ossidativo e dai processi infiammatori. Quando i patogeni invadono il corpo, la risposta innata, insieme ai meccanismi di difesa adattivi, produce una risposta secernendo proteine rivolte contro patogeni intra- ed extracellulari, insieme a citochine e chemochine rilasciate dai macrofagi. Infiammazione e stress ossidativo contribuiscono anche al normale funzionamento dell'organismo, partecipando, ad esempio, ai processi mitocondriali. Non è completamente delucidato il ruolo dell'infiammazione, ma i radicali liberi hanno un ruolo nel proteggere dall'invasione di microrganismi,

mentre infezioni virali croniche (ad es. le infezioni da virus di EpsteinBarr oppure da HIV) sono caratterizzate da stress ossidativo elevato e alterata risposta immunitaria. I radicali liberi e, in particolare, le forme reattive dell'ossigeno, note con l'acronimo ROS (*Reactive Oxygen Species*), come i perossidi, i superossidi e i perossinitriti nonché l'ossido nitrico, sono alla base del danno endoteliale e dello stato infiammatorio che hanno un ruolo cruciale nei quadri clinici più gravi della infezione da COVID-19.

Oltre all'attivazione della risposta infiammatoria e alla promozione dello stress ossidativo correlati al sistema immunitario, ciò è a sua volta collegato ad aspetti della regolazione fisiologica del sistema ormonale, del metabolismo, del ritmo circadiano e dell'utilizzo dei nutrienti. Se la malnutrizione può compromettere la risposta immune alterando funzionalità e processi riparativi cellulari, è altrettanto noto che abitudini alimentari poco salutari, attraverso meccanismi di infiammazione, sono alla base di malattie croniche non trasmissibili (*non-communicable disease*, NCD). Fattori nutrizionali possono quindi sostenere un'infiammazione di basso grado e peggiorare rischi e sintomi di infezioni virali: l'attenzione a costituenti della dieta e a fattori nutrizionali può essere un fattore preventivo durante l'epidemia da COVID19, rafforzando il sistema immunitario e nello stesso tempo ha effetti salutari anche a lungo termine.

### **Vitamine del gruppo B**

Il gruppo delle vitamine B è coinvolto in molti processi enzimatici legati alla produzione di energia. La riboflavina (vitamina B2), in quanto dotata di proprietà fotosensibilizzanti, è stata usata insieme alla radiazione ultravioletta per ridurre la carica virale nei campioni di sangue trasfusionale, riducendo il titolo di coronavirus della MERS (MERS-CoV) sotto il limite soglia. Studi sperimentali hanno evidenziato, dopo somministrazione di vitamina B3, una riduzione dell'infiammazione polmonare e la riduzione dell'infiltrato neutrofilo in corso di infiammazione polmonare, grazie all'azione degli enzimi NAD<sup>+</sup>-dipendenti. Bassi livelli di piridossal5-

fosfato (PLP), coenzima attivo della vitamina B<sub>6</sub>, sono già da tempo associati ad alterazioni dell'immunità cellulare e umorale. La somministrazione di vitamina B<sub>6</sub> in pazienti critici si è rivelata in grado di aumentare i livelli di PLP e, conseguentemente, il numero totale dei linfociti, inclusi T-helper e T-suppressor.

Il ruolo della tiamina (vit. B<sub>1</sub>) nella terapia della sepsi si basa sull'osservazione che lo stato settico si associa a riduzione dei livelli di vit. C e tiamina; i valori di quest'ultima sono strettamente correlati ad alti valori di lattato e a un aumentato rischio di morte. Nello shock settico dell'adulto sono perciò stati ampiamente studiati protocolli che prevedono la somministrazione combinata di idrocortisone, acido ascorbico e tiamina (*HAT therapy*). L'azione della tiamina è collegata al suo ruolo come cofattore di tappe cruciali del metabolismo energetico, ad esempio la produzione di Acetil-CoA dipendente dalla piruvato deidrogenasi. Il deficit di tiamina è stato riportato anche in numerose patologie pediatriche gravi, ad esempio nella cheto-acidosi diabetica, ed è sempre presente nello shock dell'adulto e del paziente pediatrico.

Numerosi studi hanno evidenziato la capacità della vitamina B<sub>12</sub> di agire come immunomodulatore. Pazienti con deficit di vitamina B<sub>12</sub> mostrano bassi livelli di cellule CD<sub>8</sub><sup>+</sup>, un rapporto CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> elevato e attività ridotta delle cellule NK. In questi pazienti la somministrazione di vitamina B<sub>12</sub> ha migliorato il rapporto CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> e l'attività delle cellule NK. Il gruppo vitaminico B ha dimostrato un ruolo nel ridurre la flogosi causata dall'infezione virale ed è stata ampiamente studiata in pazienti con HIV, dove la somministrazione del complesso vitaminico è stata associata alla riduzione dei livelli di infiammazione e della PCR.

## Minerali

Bassi livelli di alcuni minerali ed elementi traccia sono stati associati a un aumento del rischio di infezione. Tra questi, il magnesio, cofattore di molti enzimi coinvolti nel metabolismo energetico, è inversamente associato ai livelli di IL-6 e di TNF- $\alpha$ . Zinco, rame e selenio sono necessari per molti enzimi che agiscono nelle reazioni

anti-ossidanti, oltre ad avere un effetto "booster" sul sistema immune. Inoltre, è opportuno ricordare che in vivo i deficit di microminerali sono quasi sempre associati tra loro, come accade, ad esempio, per ferro e zinco.

Lo zinco, oltre a essere un cofattore essenziale per l'integrità delle membrane mucose e della cute, è associato alla resistenza alle infezioni virali; una sua forma non chelata è in grado di ridurre, in vitro, la replicazione del rhinovirus.

Bassi livelli di ferro sono associati a maggiore suscettibilità alle infezioni, in quanto determinano una riduzione della proliferazione dei linfociti T, dell'azione dei neutrofili e della regolazione della produzione di citochine.

Il ruolo del ferro nelle infezioni virali e batteriche è stato ampiamente studiato, sottolineando che l'omeostasi del ferro è strettamente regolata durante le infezioni dalla hepcidina. Durante i processi infiammatori, questa riduce l'assorbimento del ferro e lo rende scarsamente disponibile per gli agenti infettivi per limitare lo stress ossidativo. Quando la carenza di ferro si prolunga, si assiste anche a una riduzione della produzione di anticorpi.

Il ruolo del selenio come adiuvante delle terapie antivirali è stato molto studiato riportando associazioni con il virus dell'influenza, il gruppo dei Cocksackie virus e quello dell'epatite C. Grazie alla sua funzione nella sintesi di alcune proteine coinvolte nel controllo della funzione antiossidante, influenza l'attività di leucociti e cellule NK dove esercita un'azione di sopprimere i ROS.

Anche se bassi livelli di selenio sono stati associati a maggiore suscettibilità a infezioni virali, quali l'influenza, la supplementazione con selenio è ancora oggetto di discussione, perché i livelli terapeutici sono molto stretti e valori elevati sembrano porre il rischio di diabete tipo 2.

## Polifenoli

L'alto contenuto di fibre e vitamine negli alimenti di origine vegetale, associato a una bassa densità calorica, è alla base dei bassi livelli di marker infiammatori (IL-6,

PCR, fattori di adesione) che caratterizzano il quadro metabolico dei soggetti che li assumono con regolarità. Altri componenti della dieta ricca di vegetali sono alcuni polifenoli, la cui assunzione riduce i marker infiammatori, migliora il microcircolo, i valori dei lipidi e ostacola la replicazione virale intracellulare. Il meccanismo d'azione dei polifenoli nel contrastare l'infezione virale, sia in prevenzione che in trattamento, è stato recentemente rivisto. Il principale meccanismo di azione esercitato sembra essere quello della soppressione dell'attività di neuraminidasi ed emoagglutinina, del blocco della replicazione virale, dell'adesione e penetrazione nella cellula ospite, del "signaling" cellulare e dei fattori di trascrizione.

### Carotenoidi

I carotenoidi sono un gruppo di pigmenti vegetali studiati per le loro proprietà antiossidanti e aventi la capacità di bloccare i ROS e la perossidazione lipidica all'interno delle membrane cellulari. Bassi livelli di alfa e beta-carotene, luteina e zeaxantina sono associati a stress ossidativo e a infiammazione. Il loro ruolo antivirale è stato studiato molto nelle infezioni croniche (HIV) dove i bassi valori di questi fattori sono associati a una maggiore mortalità. La loro azione sul sistema immune avviene attraverso la regolazione della fluidità delle membrane e la funzionalità delle *gap-junctions*. Infine, essendo precursori della vitamina A, favoriscono l'azione immunomodulante esercitata da questa vitamina.

### Conclusioni

Molti componenti della dieta (macro- e micronutrienti) sono in grado di modulare l'immunità e il rischio infettivo, fattore particolarmente rilevante durante la crisi pandemica generata dalla diffusione del COVID-19. Molte evidenze sostengono che un'alimentazione in grado di sostenere efficacemente il sistema immunitario contiene adeguate quantità di proteine, in particolare ricche di glutamina, arginina e aminoacidi ramificati, alte quantità di omega-3 e ridotte di omega-6, acidi grassi saturi e trans, pochi zuccheri raffinati e alti livelli di fibre, insieme a un bilanciato apporto di micronu-

trienti tra cui il complesso vitaminico B, le vitamine A, D, E, microelementi quali ferro, zinco e selenio.

Tuttavia il ruolo dell'infiammazione è cruciale nel contrasto alle infezioni attraverso la risposta immune, e alcuni di questi nutrienti (vitamina A e selenio in particolare) devono essere attentamente bilanciati a causa del loro range terapeutico molto ristretto e della possibilità di effetti collaterali, soprattutto in soggetti predisposti. L'utilizzo di questi componenti a dosi farmacologiche può essere preso in considerazione durante lo stato iperinfiammatorio legato, ad esempio, alla tempesta citochinica legata all'infezione da COVID-19, ma alte dosi di questi composti antinfiammatori, soprattutto in forma isolata, devono essere assunte con molta cautela in normali condizioni di salute o se desidera un effetto preventivo, poiché sono in grado di sopprimere l'efficacia preventiva dell'infiammazione e della risposta immune.

È da sottolineare l'importanza cruciale di uno stato nutrizionale ottimale per la prevenzione della diffusione delle infezioni virali, non solo legate a COVID-19, poiché esiste una complessa interrelazione tra le varie componenti, che può in futuro essere meglio indagata, non attraverso la valutazione di una singola sostanza, ma attraverso la valutazione multipla di esse e l'effetto che determinano sul piano metabolico. Questo approccio potrebbe rivelare relazioni tra nutrienti e loro metaboliti, infiammazione, stato ossidativo e sistema immune, finora non ancora evidenziate dagli studi, annullando inoltre l'effetto di fattori confondenti quali farmaci e sostanze esogene (inquinanti). Il controllo dello stato infiammatorio può avvenire attraverso un adeguato apporto di questi componenti con la dieta, in modo bilanciato e, dove sia necessario, attraverso la supplementazione di complessi, dotati di maggiore maneggevolezza e con più ampio range terapeutico. Nella realtà anche il consumatore più attento trova molte difficoltà a preparare alimenti che consentano di fornire ai bambini tutti i nutrienti attraverso gli alimenti. Da un lato la sempre minore disponibilità di tempo riduce la possibilità di acquistare alimenti freschi e di prepararli

e consumarli al momento; dall'altra la stessa catena distributiva e produttiva offre prodotti già pronti, che sempre più entrano nelle nostre abitudini quotidiane, aiutandoci a organizzare meglio il momento del pasto, ma a costo di una perdita di significative quantità di questi nutrienti. Conservazione e riscaldamento dei cibi sono il maggiore fattore di deterioramento delle vitamine. Ecco perché, nonostante la disponibilità di cibo in abbondanza, spesso è necessario somministrare un supplemento vitaminico particolarmente in alcune categorie di bambini:

- bambini che mangiano in modo irregolare, i cui pasti non sono bilanciati o preparati con ingredienti freschi, integrali e poco elaborati;
- bambini selettivi (spesso definiti "schizzinosi") che mangiano pochi cibi e spesso sempre gli stessi;
- bambini che si ammalano spesso, o con malattie croniche o ricorrenti che li costringono ad assumere farmaci in modo continuativo.

Queste categorie di bambini, in conseguenza al loro stile di vita e modalità di alimentazione, hanno una maggiore suscettibilità alle infezioni e necessitano di maggiori tempi di convalescenza, essendo più vulnerabili a causa dello stato infiammatorio.

### Bibliografia di riferimento

Iddir M, Brito A, Dingeo G, et al. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: considerations during the COVID-19 crisis. *Nutrients* 2020;12:1562.

Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, et al. Could vitamins help in the fight against COVID-19? *Nutrients* 2020;12:2550.

Kakavas S, Karayannis D, Mastora Z. The complex interplay between immunonutrition, mast cells and histamine signaling in COVID-19. *Nutrients* 2021;13:3458.

Pecora F, Persico F, Argentiero A, et al. The role of micronutrient in support of the immune response against viral infections. *Nutrients* 2020;12:3198.

Schlapbach LJ, Flauzino de Oliveira C, Raman S, et al. Metabolic resuscitation in pediatric sepsis: a narrative review. *Transl Pediatr* 2021;10:2678.

Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr* 2014;17:1689.

Tomaso-Irriquible TM, Bielsa-Berrocal L, Bordejè-laguna L, et al. Low levels of few micronutrient may impact COVID-19 disease progression: an observational study on the first wave. *Metabolites* 2021;11:565.