

Fisiopatologia dell'infezione da SARS-CoV-2: clinica e risposta immunitaria in età pediatrica



Marchisio P¹, Bosis S¹, Piazza M², Boner AL², Di Cicco ME³, Santangelo A³, Peroni DG³

¹ Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico

² Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Unità Operativa di Pediatria, Università di Verona

³ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Parole chiave

COVID-19, sistema immunitario, micronutrienti, oligoelementi, vitamine

Key words

COVID-19, immune system, micronutrients, oligoelements, vitamins

Riassunto

In questo anno di pandemia molti sforzi sono stati fatti per comprendere al meglio la biologia del patogeno che ha causato la più grave emergenza sanitaria del mondo moderno. È chiaro che, dal momento che il virus interferisce in maniera diretta sui meccanismi fisiologici dell'immunità innata e adattativa dell'organismo, ogni variazione dell'equilibrio omeostatico di questo complesso sistema può influire positivamente o negativamente sull'evoluzione della malattia e sulle probabilità di contagio. In questo contesto alcuni micronutrienti, oligoelementi e accorgimenti, in quanto in grado di modulare la risposta immune o ridurre la carica virale a livello delle alte vie aeree, possono contribuire a migliorare la risposta dell'organismo all'infezione.

Abstract

In this pandemic year, many efforts have been made to better understand the biology of the pathogen that caused the most serious health emergency in the modern world. It is clear that, since the virus directly interferes with the physiological mechanisms of the body's innate and adaptive immunity, any variation in the homeostatic balance of this complex system can positively or negatively affect the evolution of the disease and the probability of infection. In this context, some micronutrients, trace elements and precautions, can modulate the immune response or reduce the viral load in the upper airways, and may therefore be useful in improving the body's response to COVID-19 infection.

Introduzione

La pandemia di coronavirus (COVID-19), iniziata alla fine del 2019, ha imperversato in tutto il mondo con complessivamente 105.658.476 casi confermati dall'inizio della pandemia e 2.309.3370 morti al 9 febbraio 2021.¹

Una carica virale particolarmente rilevante, una risposta immunitaria incontrollata e condizioni cliniche preesistenti rappresentano i fattori fisiopatologici che determinano la gravità della malattia. Conseguentemente, sia il controllo della eccessiva replicazione virale sia l'immunomodulazione costituiscono interessanti strategie di trattamento. Infatti, una difesa immunitaria ben funzionante è essenziale per la salute e il benessere e per proteggere il nostro organismo dall'invasione di agenti patogeni. La grande varietà di patogeni viene affrontata da una popolazione diversificata di cellule immunitarie e fattori acellulari in grado di distinguerli da microrganismi commensali o mutualistici innocui² ma la risposta immunitaria deve essere equilibrata e contenuta al fine di evitare risposte eccessive e auto-reattive.

Il mantenimento e il rimpiazzo costante della vasta popolazione di cellule immunitarie dipendono fortemente da un adeguato apporto di energia e sostanze nutritive. Infatti, se un'alimentazione equilibrata fornisce il carburante per un organismo funzionante, in particolare per le cellule altamente attive e proliferanti del sistema immunitario, al contrario gli effetti dannosi della malnutrizione sulla resistenza alle infezioni sono ben noti.^{3,4} A questo proposito, i micronutrienti svolgono un ruolo speciale come regolatori delle attività enzimatiche, dei processi ossido-riduttivi e dell'espressione genica. Tuttavia, una loro assunzione inadeguata è piuttosto frequente, almeno per alcuni micronutrienti, e questo fatto non è limitato ai Paesi a basso reddito. Infatti, una concentrazione corporea ridotta di vari micronutrienti è stata ripetutamente osservata negli anziani⁵ e nei bambini dei Paesi in via di sviluppo^{6,7} ma anche nei Paesi industrializzati⁸ e nelle persone sovrappeso e obese,⁹ condizioni ormai endemiche in tutto il mondo.^{10,11} Le ragioni non sono sempre ovvie, ma le diete ricche di alimenti altamente trasformati con un alto contenuto di grassi e zuccheri non solo favoriscono l'aumento di peso, ma sono generalmente anche povere di vitamine, minerali e oligoelementi.¹² Innegabilmente, tutti i micronutrienti essenziali per le funzioni metaboliche e per la replicazione cellulare sono necessari per una funzione immunitaria ottimale. Difatti, l'aumentata proliferazione dei leucociti durante un'infezione acuta viene compromessa sia da un apporto inadeguato di micronutrienti coinvolti nel metabolismo energetico, nella sintesi dei nucleotidi e nel mantenimento del DNA come l'acido folico, cobalamina (vitamina B12), piridossina (vitamina B1) che, ad esempio, dà una carenza di altre vitamine e di oligoelementi quali ferro, zinco, magnesio, e selenio.^{13,14} Per questo, il ruolo di molti micronutrienti va oltre il loro semplice apporto nutritivo, in quanto agiscono diretta-

mente sulle cellule del sistema immunitario, e sono in grado di influenzare la risposta immunitaria.¹⁵ In rapporto a queste considerazioni fisiopatologiche è importante analizzare:

1. la biologia del nuovo coronavirus
2. la risposta immunologica dell'ospite alle infezioni virali in generale e al nuovo coronavirus in particolare
3. la possibilità di modulare le risposte immunitarie
4. l'opportunità di ridurre la carica virale nelle alte vie aeree.

1) Biologia del nuovo coronavirus

I coronavirus sono virus a RNA ampiamente distribuiti tra gli esseri umani, altri mammiferi e uccelli e sono responsabili di malattie respiratorie, enteriche, epatiche e neurologiche. Sei specie di coronavirus causano malattie nell'uomo: quattro virus – 229E, OC43, NL63 e HKU1 – tipicamente causano sintomi comuni del raffreddore in individui immunocompetenti, altri due ceppi la sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus (SARS-CoV) e la sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS-CoV), che sono di origine zoonotica e associati a malattie talvolta fatali.¹⁶ SARS-CoV è stato l'agente eziologico delle epidemie di sindrome respiratoria acuta grave nel 2002 e 2003 nella provincia del Guangdong, Cina,¹⁷ mentre MERS-CoV è stato l'agente patogeno responsabile di gravi epidemie di malattie respiratorie nel 2012 in Medio Oriente¹⁸ (Figura 1).

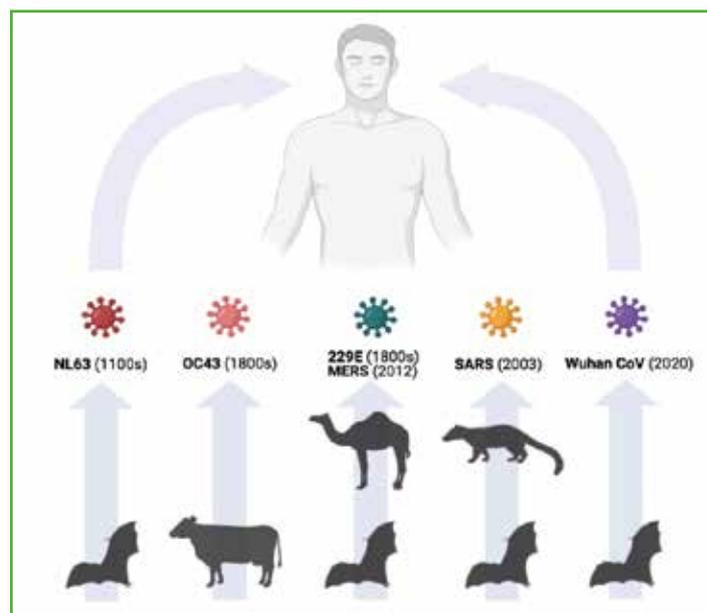


Figura 1. Esempi di pandemie da coronavirus.

Data l'alta prevalenza e l'ampia distribuzione dei coronavirus, la grande diversità genetica e la frequente ricombinazione dei loro genomi, così come l'aumento di attività che comportano contatti uomo-animale, è facilmente comprensibile come nuovi coronavirus possano emergere periodicamente a causa del passaggio del virus da una specie animale all'uomo,¹⁹ come si è verificato a Wuhan nel dicembre 2019 con l'insorgenza di SARS-

CoV-2.²⁰ SARS-CoV-2 ha un genoma a RNA formato da 30.000 "lettere" che comprendono almeno 16 proteine non strutturali (nsp), quattro proteine strutturali e almeno sei o sette proteine accessorie. Sono state complessivamente identificate e rubricate 29 proteine che svolgono una serie di funzioni, dalla creazione di copie del coronavirus alla soppressione delle risposte immunitarie dell'ospite.²¹ Le proteine strutturali (S, E, M e N) formano il rivestimento esterno dei coronavirus proteggendo l'RNA, con la *Spike protein* si agganciano ai recettori presenti sulle cellule dell'ospite (ACE2, CD147) e intervengono nel montaggio e nel rilascio del virus neoformato. Le proteine non strutturali modificano il metabolismo della cellula infettata, costringendola a produrre più proteine virali e, di conseguenza, impedendole di assemblare proteine antivirali. In questo modo si riduce la capacità della cellula di combattere il virus anche attraverso un'interferenza con l'attività degli autofagosomi preposti alla rimozione virale. Il genoma di SARS-CoV-2 codifica anche un gruppo di cosiddette "proteine accessorie", che modificano l'ambiente all'interno della cellula infetta per rendere più facile la replicazione del virus, perfino inibendo la produzione di *interferon* (IFN) primario e le sue attività di segnalazione del pericolo alle cellule adiacenti²² (Figura 2; per maggiori informazioni vedi <https://www.versonondove.com/> del Prof. Gianfranco Tajana). Attualmente si ritiene che il virus sia passato dal pipistrello all'uomo direttamente o tramite un ospite intermedio, il pangolino. È opportuno ricordare che il pipistrello quando vola

raggiunge una temperatura corporea di 41 °C²³ e che quindi questo virus si è adattato a queste temperature, riducendo così l'effetto potenziale della febbre come nostro meccanismo di difesa. Inoltre, il sistema immunitario del pipistrello riesce a contenere il virus fintantoché non si indebolisce, e ciò si verifica in condizioni di stress, ovvero quando questo mammifero viene disturbato.²⁴ Il nuovo coronavirus può sottrarsi alle nostre difese riducendo il processo di maturazione delle cellule dendritiche (solo la cellula dendritica matura è in grado di presentare in modo efficace l'antigene per l'attivazione dell'immunità acquisita), invadendo direttamente i T linfociti attraverso il loro recettore specifico CD147 e inducendo linfopenia, bloccando il fattore 3 regolatore della produzione di *interferon*, inibendone la sintesi, il legame con il recettore e tutta la conseguente cascata di eventi, inclusa la produzione di proteine antivirali.^{25,26} In pratica la risposta iniziale del nostro sistema immunitario innato a SARS-CoV-2 è molto più debole di quanto non si verifichi verso altri virus respiratori perché, ingannati dall'apparato enzimatico del virus, produciamo meno Interferon di tipo I e III e meno citochine essenziali nelle difese contro i virus quali: RANTES (*Regulated upon Activation, Normal T cell-Expressed and -Secreted cytokine*), MPC (*monocyte chemoattractant proteins*) MCP-1, MCP-3, MIP-1 alpha (*macrophage inflammatory protein 1 alpha*), IP-10 (*interferon gamma-induced protein 10*), e IL-8 (*interleukin 8*).²⁷ Come reazione a questo iniziale inganno il nostro sistema immunitario può reagire producendo quantitativi maggiori di

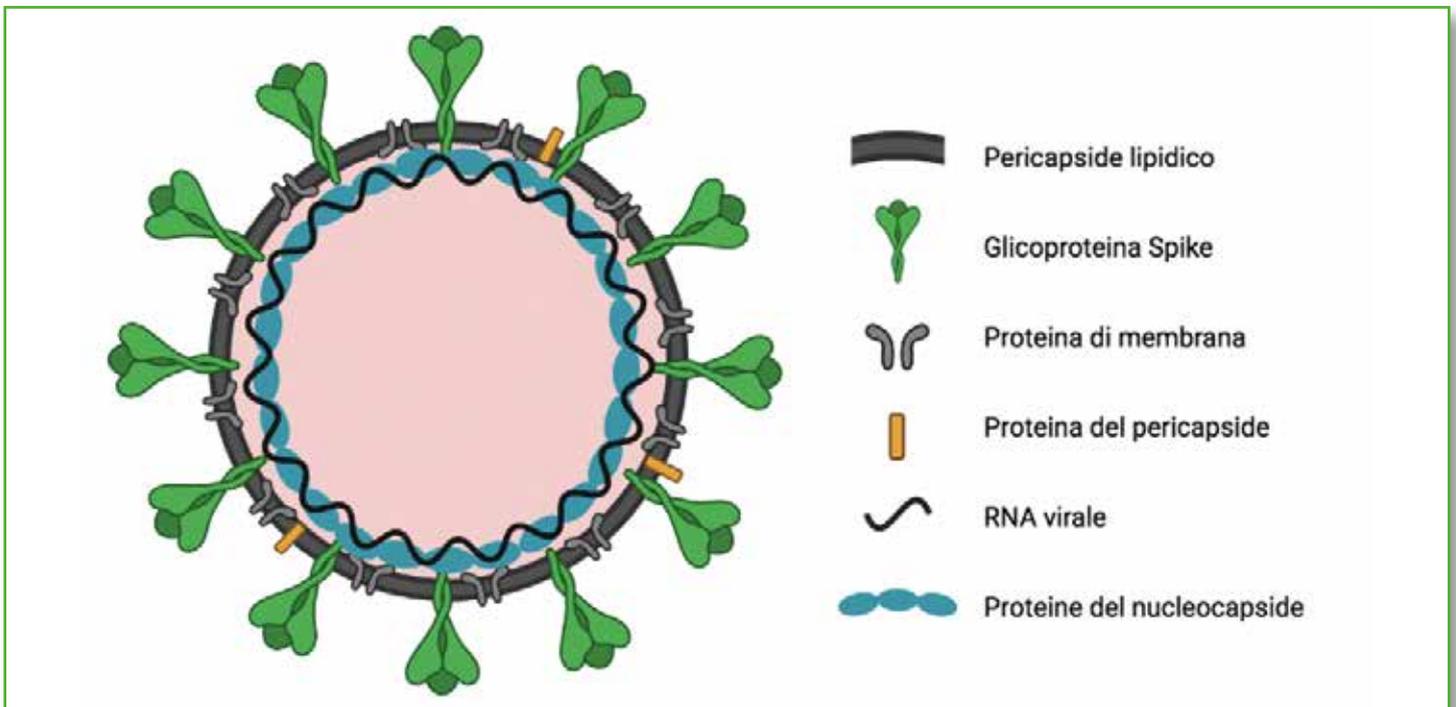


Figura 2. Struttura del virus responsabile della SARS-CoV-2. Covid-19 è un virus di forma sferoidale rivestito da una membrana con proteine di struttura localizzate nel doppio strato lipidico della stessa: *Spike glycoprotein*, *membrane glycoprotein*, *envelope glycoprotein*. La quarta proteina strutturale – *nucleocapside protein* – è collegata alle proteine di membrana e fa da impalcatura al genoma a RNA del virus.

citochine pro-infiammatorie [IL-1beta, IL-6, IL-18, e TNF-alfa (*tumor necrosis factor alpha*)] che però possono danneggiare diversi organi e apparati. Particolarmente sfavorevole alle nostre difese risulta essere la ridotta produzione di Interferon di tipo III perché questo viene normalmente prodotto sia dalle cellule del sistema immunitario, sia da quelle epiteliali, che giocano un ruolo di difesa essenziale nelle mucose dell'apparato respiratorio e intestinale.²⁸ Di conseguenza, i virus che non riescono a inibire la produzione di interferon hanno una patogenicità ridotta. Per di più il nuovo coronavirus (2019-nCoV) si lega all'ACE2, recettore con un'affinità da 10 a 20 volte maggiore rispetto a quello della SARS del 2003 e ciò determina la distruzione delle cellule alveolari e una rapida distribuzione sistemica del virus²⁹ (Figura 3).

2) Risposta immune ai virus in generale e al nuovo coronavirus in particolare

Nelle infezioni virali il sistema immunitario innato dell'ospite agisce come difesa di prima linea per prevenire l'invasione o

la replicazione virale prima che venga generata una protezione più specifica da parte del sistema immunitario adattativo.³¹ Gli Interferon di tipo I (IFN-alfa/beta) rappresentano le principali citochine coinvolte nella risposta antivirale, sono prodotte da tutte le cellule provviste di nucleo ed esercitano molteplici funzioni quali l'apoptosi delle cellule infette e la produzione di proteine antivirali.³² La produzione degli IFN di tipo I e tipo III viene stimolata dall'attivazione dei *pattern recognition receptors*, un sistema innato e arcaico di protezione codificato dalle cellule della linea germinale. Questi recettori riconoscono i modelli molecolari specifici dei microrganismi, come gli acidi nucleici del genoma virale, distinguendoli come estranei rispetto al DNA e all'RNA umano per mezzo dei recettori Toll-like (TLR), i recettori del gene I (RIG-I) inducibili dall'acido retinoico (RLR) e i *nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like* recettori (NLRs). Questi recettori sono in grado di riconoscere l'RNA virale all'interno delle cellule attraverso sensori citoplasmatici e attivano anche la produzione sistemica di citochine pro-infiammatorie, in particolare IL-12, da parte dei macrofagi e delle cellule dendritiche.³³ Il riconoscimento del virus sulla superficie delle

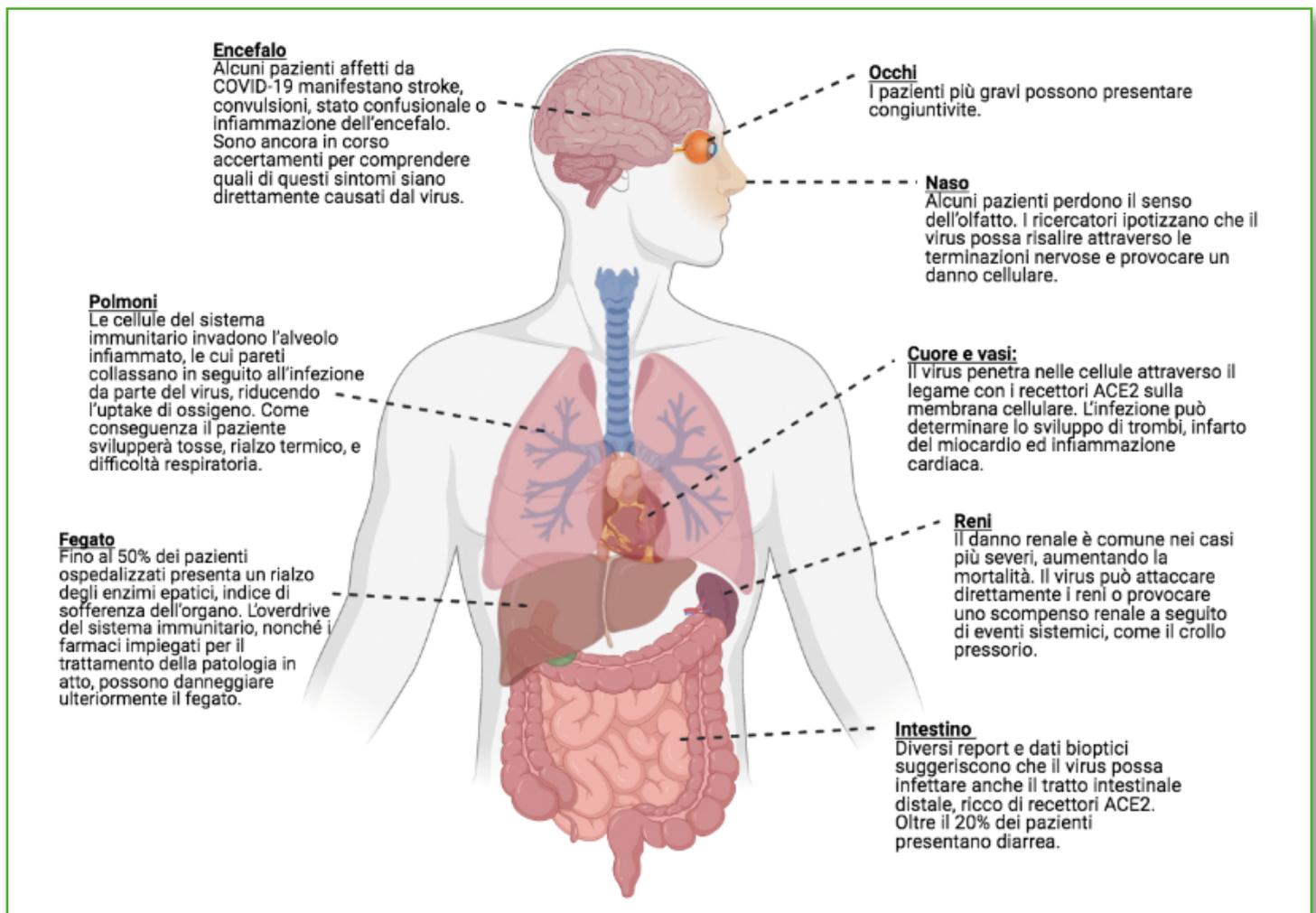


Figura 3. COVID-19 come malattia sistemica.³⁰

cellule epiteliali attiva invece la produzione di INF di tipo III,³⁴ considerato il “cane da guardia” delle mucose epiteliali, con il compito sia di contrastare l’invasione delle cellule da parte dei virus sia di ridurre la loro replicazione all’interno delle stesse.³⁵ Purtroppo, molti coronavirus sono in grado di infettare i macrofagi e utilizzano una loro endoribonucleasi per abrogare l’attivazione dei recettori intracellulari per il riconoscimento dell’RNA non-self e diffondersi in tutto l’organismo veicolati anche da queste cellule.³⁶

I diversi tipi di IFN quindi inducono l’apoptosi delle cellule infettate da virus, conferiscono resistenza cellulare alle infezioni virali, attivano le cellule *natural killer* (NK) e le cellule dendritiche (DC) e favoriscono l’attivazione del sistema immunitario adattativo, con produzione di anticorpi neutralizzanti stimolata dai linfociti CD4+ e con l’attivazione dei linfociti T citotossici (CD8+T linfociti) e delle cellule *natural killer*, essenziali per una risposta immunitaria antivirale efficace (Figura 4).

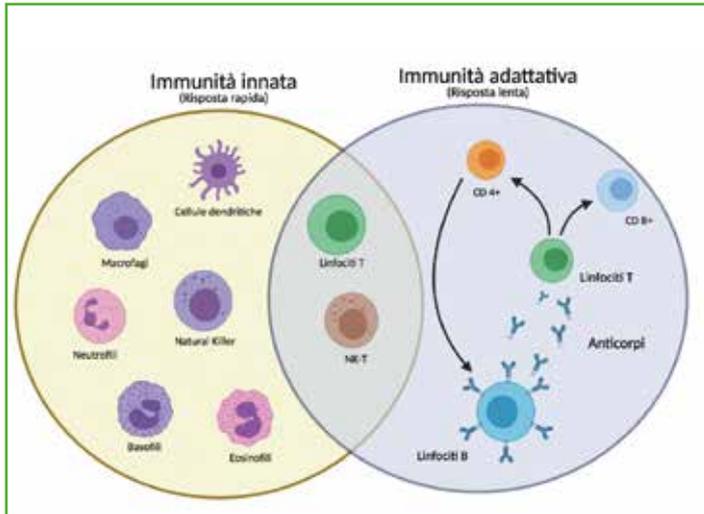


Figura 4. Risposta alle infezioni virali.³⁷

La risposta specifica anticorpale ha una durata relativamente breve (da 6 mesi a un anno), è più forte e dura più a lungo nei pazienti sintomatici, intercetta il virus solo all’esterno delle cellule ed è specifica, senza reattività crociata con altri virus. La risposta cellulo-mediata, invece, dura più a lungo, intercetta il virus all’interno delle cellule, è meno specifica e riconosce anche virus simili.³⁸ Tutte le classi anticorpali compaiono in media 12 giorni dopo l’insorgenza dei sintomi: le IgM e le IgA generalmente non sono più evidenzianti a distanza di 49 e 71 giorni, rispettivamente, mentre le IgG specifiche, neutralizzanti e prive di reazioni crociate con altri coronavirus ampiamente circolanti (HKU1, 229 E, OC43, NL63) scendono lentamente dopo 90 giorni dall’esordio della malattia³⁹ e possono persistere per più di cinque mesi.⁴⁰ I T linfociti specifici per SARS-CoV-2 in fase acuta mostrano un fenotipo citotossico altamente attivato correlato a vari marcatori clinici di gravità della malattia, mentre i linfociti T specifici per

SARS-CoV-2 in fase di convalescenza sono polifunzionali e hanno le caratteristiche di cellule di memoria. È importante sottolineare che queste cellule T specifiche per SARS-CoV-2 sono rilevabili anche in membri della famiglia esposti al virus, ma sieronegativi e in soggetti convalescenti con una storia di COVID-19 asintomatico o lieve. Questi dati mostrano che SARS-CoV-2 suscita risposte delle cellule T di memoria specifiche e funzionalmente complete, suggerendo che l’esposizione naturale o l’infezione possono prevenire episodi ricorrenti di COVID-19 grave.⁴¹ Nei pazienti con malattia più grave si realizza uno squilibrio tra risposte antivirali e proinfiammatorie, e molto probabilmente un ruolo patogenetico critico in queste situazioni viene svolto dalla disregolazione della risposta IFN-I al COVID-19. Modelli animali di infezione da SARS-CoV-1 e MERS-CoV, infatti, hanno mostrato come l’incapacità di suscitare una risposta IFN-I precoce sia correlata con la gravità della malattia⁴² e, ancora più importante, questi modelli dimostrano come la tempistica della risposta sia fondamentale, poiché l’IFN è protettivo nelle prime fasi della malattia, ma in seguito diventa dannoso⁴³ (Figura 5). A distanza di 3-5 giorni dopo la comparsa dei sintomi, alcuni pazienti si possono sentire un po’ meglio ma poco dopo, attorno al 7° giorno, la situazione si può modificare, con 2 possibilità: *i*) un sottogruppo di pazienti può progredire verso una reazione infiammatoria esagerata, con aggravamento della malattia e sintomi di distress respiratorio che richiedono ospedalizzazione e ossigenoterapia, e *ii*) un altro sottogruppo può andare incontro a progressivo miglioramento, sia spontaneo sia per effetto di un’appropriata terapia antivirale e antinfiammatoria.⁴⁴

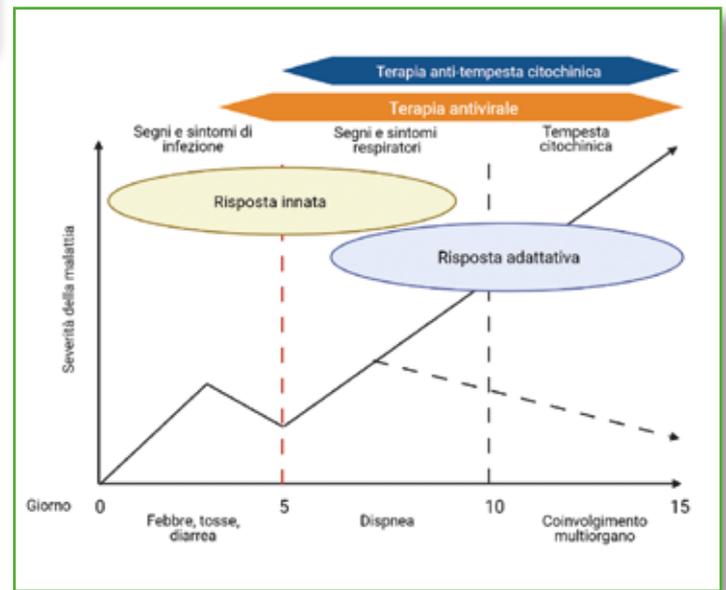


Figura 5. Le possibili fasi della malattia e suo punto di flessione attorno al 7° giorno.⁴⁴

Inoltre, mentre i coronavirus patogeni bloccano il segnale

IFN in fase iniziale, successivamente possono promuovere altri percorsi infiammatori importanti nella patogenesi della malattia che portano alla secrezione di IL-1 β , IL-18, IL-6 e IL-8, creando quella che comunemente viene definita "tempesta citochinica" associata alla disfunzione multiorgano. Anche le cellule dendritiche, i monociti, i macrofagi e i neutrofili, che in fase iniziale svolgono un ruolo essenziale nelle difese contro il virus, possono diventare disfunzionali e indurre linfopenia, con attivazione dei Th1 e Th17, danno polmonare (sindrome da distress respiratorio acuto), ileale e renale.⁴⁵ Uno studio eseguito su cellule mononucleate del sangue raccolte da 60 pazienti guariti (36 soggetti sani e 125 pazienti ricoverati per COVID-19) ha evidenziato tre immunotipi clinici: (i) Immunotipo 1, associato alla gravità della malattia con iperattivazione delle cellule T CD4+ e con cellule T CD8+ iperattivate o esaurite e presenza di plasmacellule immature (risposta immunitaria esagerata), (ii) immunotipo 2, caratterizzato da minor attivazione delle cellule T CD4+, linfociti T regolatori, T CD4+ e CD8+ effettrici e cellule B della memoria, non associato a gravità della malattia (normale risposta immunitaria), (iii) immunotipo 3, correlato negativamente con la gravità della malattia e caratterizzato da assente attivazione sia dei B sia dei T linfociti (esaurita risposta immunitaria).⁴⁶ La risposta immunitaria al COVID-19 è quindi molto complessa e coinvolge componenti del sistema immunitario sia innato sia adattativo, con effetti benefici o dannosi raramente osservati in altre malattie infettive.^{4,47} Con l'eccezione della sindrome infiammatoria multi-sistemica, che comunque compare raramente,⁴⁸ il bambino ha una malattia che decorre in modo per lo più asintomatico o lieve,⁴⁹ anche se la malattia può avere un decorso più grave nel primo mese di vita, nei maschi e nei soggetti con condizioni cliniche preesistenti.⁵⁰ Inoltre i bambini sono in generale meno suscettibili a contrarre l'infezione,⁵¹ molto probabilmente in relazione ad una loro immunità costantemente addestrata sia dalle vaccinazioni, specialmente con microrganismi vivi e attenuati,⁵² sia dalle ricorrenti infezioni, condizioni entrambe più frequenti nei primi anni di vita.⁵³ La continua stimolazione del sistema innato di difesa molto probabilmente consente un controllo più rapido ed efficace dell'infezione nel momento di primo contatto del virus nelle alte vie aeree.⁵⁴ Diventa quindi essenziale sia l'addestramento del sistema immunitario sia una sua regolazione, anche attraverso una dieta equilibrata ed, eventualmente, ricorrendo alla supplementazione di quei micronutrienti che hanno un effetto immunomodulatore.⁵⁵

3) Come aiutare il sistema immune a produrre una risposta adeguata contro i virus

Non abbiamo farmaci specifici per questo virus: infatti, uno studio organizzato dall'OMS in 400 ospedali di tutto il mondo che ha coinvolto più di 11.000 pazienti, è giunto alla conclu-

sione che nessuno dei trattamenti studiati (remdesivir, idrossiclorochina, lopinavir e interferone) ha mostrato effetti significativi sulla durata dell'ospedalizzazione, sulla necessità di ventilazione assistita e sulla mortalità.⁵⁶ Gran parte dell'attuale sforzo terapeutico è mirato al contrasto della replicazione virale e alla modulazione preventiva della tempesta citochinica e un certo numero di sostanze, fino ad ora relativamente poco usate, possono svolgere queste funzioni con meccanismi biologicamente plausibili⁵⁷ e con evidenze cliniche facilmente esplorabili (Figura 6a e b).



Figura 6. a: strofinando una compressa di un integratore che contiene zinco, selenio, magnesio, vitamina D, acido folico, curcuma e resveratrolo per tre volte al giorno si è osservata la scomparsa di una verruca di 2 cm, non rimovibile nemmeno con la criochirurgia (visibili gli esiti indicati dalla freccia rossa), dopo un paio di settimane; **b:** le lesioni da Herpes zoster ma anche da Herpes labiale scompaiono dopo soli pochi giorni. Residua la pigmentazione giallastra indotta da uno speciale tipo di curcuma brevettato (curcuma naturale rivestita da fosfatidilcolina che ne aumenta l'assorbimento di 30 volte, non curcuminoidi sintetici epatotossici e ritirati dal commercio), che si rimuove facilmente con acqua e sapone.

3.1) Effetto delle vitamine sul sistema immunitario

Vitamina A

Il termine generale vitamina A comprende varie sostanze liposolubili come retinolo, retinil-palmitato e beta-carotene. Questi metaboliti attivi (retinoidi) sono essenziali per la vista, la differenziazione cellulare, la funzione barriera degli epiteli e la risposta immunitaria. Infatti, i retinoidi agiscono come effettori delle risposte immunitarie innate attivando le cellule NK, le cellule dendritiche presentanti l'antigene, le cellule linfoidi innate e la produzione dell'IFN di tipo I, ma anche dell'immunità adattativa mediata dai linfociti T.⁵⁸ Inoltre, l'acido retinoico è fondamentale per la generazione di cellule B secernenti IgA e la produzione di linfociti T regolatori Foxp3 (Treg) che favoriscono lo sviluppo della tolleranza immunologica. L'acido retinoico svolge anche un ruolo nella differenziazione e sopravvivenza delle cellule Th17, che producono IL-17, IL-21 e IL-22 e migliorano il controllo delle infezioni batteriche e fungine, così come le risposte anticorpali dipendenti dalle cellule T.⁵⁹ È opportuno ricordare che un livello basso di vitamina A promuove la crescita di cellule Th1, mentre concentrazioni più elevate promuovono lo sviluppo di cellule Th2⁶⁰ e che l'effetto benefico sul sistema immunitario del suo principale metabolita, l'acido retinoico, si verifica a concentrazioni molto basse, mentre il suo eccesso aumenta il rischio di effetti collaterali quali secchezza e prurito cutaneo, desquamazione del palmo delle mani e delle piante dei piedi, screpolature della punta delle dita, cefalea, nausea e vomito, aumento della creatinina, delle transaminasi e dei trigliceridi, ma anche di esiti avversi cronici quali apoptosi delle cellule epatiche, con sviluppo di fibrosi ed effetti teratogeni.⁶¹ Più dell'80% della vitamina A è immagazzinata nel fegato sotto forma di esteri retinilici e questi composti possono essere estremamente tossici per le membrane cellulari se vengono rilasciati dal fegato, non legati alle proteine, a seguito di un'infezione epatica, determinando conseguentemente una forma di ipervitaminosi A endogena.⁶² In conclusione, il fatto che la carenza di vitamina A si associ a malnutrizione proteico-energetica, molto rara nei Paesi industrializzati,⁶³ e che i suoi effetti benefici si realizzino a dosaggi bassi, rendono meno probabile la necessità di una sua supplementazione nei nostri bambini.

Vitamine del gruppo B

Le vitamine del gruppo B sono idrosolubili e funzionano come coenzimi. Ogni vitamina B ha funzioni peculiari. Ad esempio, la vitamina B₂ (riboflavina) svolge un ruolo nel metabolismo energetico di tutte le cellule; la vitamina B₆ è necessaria nel metabolismo proteico, partecipando a oltre 100 reazioni nei diversi tessuti corporei, e svolge un ruolo immunologico importante, favorendo la proliferazione dei linfociti e la produzione di

IL-2.⁶⁴ La vitamina B12 esercita un effetto immunologico benefico essenzialmente attraverso la modulazione del microbiota intestinale.⁶⁵ L'acido folico è un'altra vitamina B essenziale per l'integrità e la funzione del DNA⁶⁶ e, nei modelli animali, la sua carenza si associa a una ridotta risposta anticorpale.⁶⁷ Poiché la carenza di vitamine del gruppo B può indebolire la risposta immunitaria dell'ospite, è biologicamente plausibile la loro integrazione nei pazienti a rischio di o con infezioni virali.

Vitamina C

La vitamina C è un micronutriente essenziale per l'uomo, con funzioni pleiotropiche legate alla sua capacità di donare elettroni. È un potente antiossidante e cofattore di enzimi coinvolti nei processi di biosintesi e di regolazione genica.⁶⁸ La vitamina C contribuisce alle difese immunitarie sia innate sia adattative, supporta la funzione di barriera epiteliale e promuove l'attività antiossidante della cute, proteggendo così potenzialmente anche dallo stress ossidativo ambientale. Questa vitamina si accumula nei neutrofilo, favorendo la loro chemiotassi, fagocitosi, generazione di specie reattive dell'ossigeno e uccisione microbica intracellulare.^{69,70} È anche necessaria per l'apoptosi e l'eliminazione dei neutrofilo da parte dei macrofagi nei siti di infezione, riducendo così la liberazione di proteasi e il potenziale danno tissutale post-infiammatorio.⁷¹ Il suo ruolo nei linfociti è meno studiato, ma è stato dimostrato che migliora la differenziazione e la proliferazione delle cellule B e T tramite meccanismi di regolazione genica.⁷² La carenza di vitamina C si associa a una risposta immunitaria ridotta e a una maggiore suscettibilità alle infezioni, e la sua integrazione giornaliera con dosi di 200 mg o maggiori riduce la gravità e la durata del raffreddore comune.⁷³

La prevenzione delle infezioni richiede assunzioni di vitamina C con la dieta che forniscano livelli plasmatici almeno adeguati, se non saturanti (cioè 100-200 mg/giorno, equivalenti a 2-4 arance), mentre il trattamento coadiuvante delle infezioni in atto richiede dosi significativamente più elevate (grammi) per compensare la maggiore risposta infiammatoria e la richiesta metabolica.^{74,75}

Vitamina D

Le funzioni classiche della vitamina D sono la regolazione dell'omeostasi calcio-fosforo e il controllo del metabolismo osseo. Tuttavia, la carenza di vitamina D è stata segnalata in diverse condizioni croniche associate a un aumento dell'infiammazione e alla disfunzione del sistema immunitario, come il diabete, l'asma e l'artrite reumatoide. Queste osservazioni, insieme a studi sperimentali, suggeriscono un ruolo fondamentale di questa vitamina nella modulazione della funzione immunitaria⁷⁶ e due osservazioni chiave convalidano questa sua importante azione: in primo luogo, il recettore della vitamina D è espresso dalla maggior parte delle cellule immunitarie.

rie, inclusi linfociti B e T, monociti, macrofagi e cellule dendritiche; secondo, tutte le cellule del sistema immunitario sono in grado di convertire localmente 25(OH)₂D₃ in 1,25(OH)₂D₃ (il calcitriolo, la forma attiva della vitamina).

L'1,25(OH)₂D₃ potenzia la produzione di peptidi antimicrobici naturali quali la defensina β₂ e del peptide antimicrobico caticelidina da parte dei macrofagi e dei monociti,⁷⁷ ma anche da altre cellule che partecipano al sistema immunitario innato come prima linea di difesa, quali cheratinociti, cellule epiteliali dell'intestino, polmone e cornea.⁷⁸ Inoltre, l'1,25(OH)₂D₃ aumenta la chemiotassi, l'autofagia e la fusione fagolisosomica delle cellule immunitarie innate.⁷⁹ La vitamina D esercita un effetto di modulazione dell'immunità acquisita sia diminuendo la produzione di citochine proinfiammatorie di tipo 1 (IL-12, IFN-gamma, IL-6, IL-8, TNF-alfa e IL-17) sia favorendo la sintesi delle citochine antinfiammatorie di tipo 2 (IL-4, IL-5 e IL-10) da parte dei T linfociti^{80,81} e di cellule T regolatorie.⁸² Conseguentemente, la vitamina D esercita un ruolo limitante l'autoimmunità e un effetto antinfiammatorio attraverso un'azione soppressiva dell'attivazione del NF-κB⁸³ (Figura 7).

L'impiego della vitamina D è stato suggerito anche in occasione della pandemia da COVID-19 in relazione al suo effetto protettivo contro le infezioni delle vie respiratorie,⁸⁵⁻⁸⁷ per la sua capacità di interferire sulla replicazione virale tramite la produzione di defensine e cateelicidine e per il suo concomitante effetto immunomodulante.^{88,89} Numerosi studi hanno docu-

mentato che le probabilità di risultare positivi per SARS-CoV-2 a un tampone nasofaringeo eseguito per sintomatologia suggestiva per COVID-19, è maggiore in soggetti con livelli ematici ridotti di colecalciferolo.⁹⁰⁻⁹² Inoltre, nei pazienti con livelli insufficienti di vitamina D risultano più elevate sia la necessità di ospedalizzazione⁹³ e di ventilazione⁹⁴ sia la mortalità.⁹⁵ Per di più l'obesità, un fattore di rischio per decorso più grave di COVID-19, tipicamente si associa a un difetto della vitamina D stessa.⁹⁶ Per tutte queste motivazioni l'integrazione con questa vitamina è stata fortemente raccomandata durante questa pandemia⁹⁷ anche in relazione alla sua possibile azione preventiva sulla fibrosi polmonare,⁹⁸ possibile conseguenza a lungo termine di COVID-19.

Vitamina E

La vitamina E è un antiossidante liposolubile che protegge dall'ossidazione gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) delle membrane cellulari, regola la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e di quelle dell'azoto (RNS) e modula la trasduzione intracellulare del segnale.⁹⁹ Molti studi di intervento nell'uomo, con integrazione di vitamina E oltre i livelli raccomandati, hanno documentato un'umentata proliferazione dei linfociti in risposta ai mitogeni, una migliore risposta di ipersensibilità di tipo ritardato, una maggiore produzione di IL-2 con minor sintesi di IL-6 e IL-12. Tuttavia, i dati non sono sempre concordi in relazione a differenze nella dose di vita-

mina E utilizzata, nell'entità delle variazioni del livello di vitamina E con l'integrazione, nell'età dei soggetti e nelle metodologie di studio (determinazione dei livelli di anticorpi con o senza vaccinazione specifica).¹⁰⁰

Nell'uomo, gli effetti della vitamina E sull'incidenza naturale delle malattie infettive hanno dimostrato una migliore resistenza alle infezioni non solo in relazione a una più efficace risposta anticorpale, ma anche attraverso una migliore attività delle cellule *natural killer*¹⁰¹ e dei linfociti T tramite il reclutamento di molecole di segnale e la formazione di sinapsi immunitarie tra cellule presentanti l'antigene e linfociti T naive con azione di bilanciamento tra risposte Th1 e Th2. È stato dimostrato che questo trasferimento di molecole di segnale è compromesso nell'invecchiamento, forse a causa di danni ossidativi alle membrane lipidiche, che comunque possono essere prevenuti assumendo vitamina E.¹⁰² Tuttavia, l'entità degli effetti risulta piuttosto limitata e in alcuni studi gli

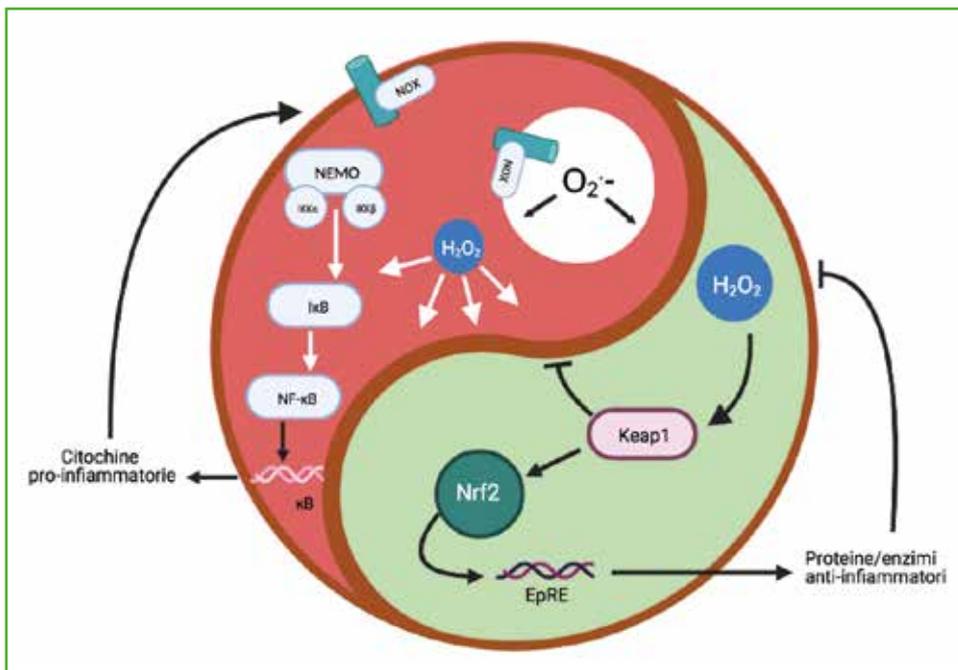


Figura 7. L'H₂O₂ prodotta dall'azione delle NADPH-ossidasi (NOX) può promuovere l'attivazione, mediata dal complesso IKK, del fattore di trascrizione NF-κB, coinvolto nello sviluppo e nel mantenimento della risposta flogistica. Tale meccanismo di trasduzione del segnale infiammatorio può essere modulato dall'azione soppressoria del recettore della vitamina D su IKKβ. Parallelemente, l'esposizione ad agenti ossidanti interrompe l'azione inibitoria di Keap1 su Nrf2 che, insieme al fattore di trascrizione EpRE, promuove la sintesi di molecole ad azione anti-infiammatoria come l'Eme-ossigenasi 1 o la Glutazione-S-transferasi.⁸⁴

effetti positivi si osservano solo in sottogruppi di soggetti.¹⁰⁰ Anche l'impiego di vitamina E è stato ipotizzato nei pazienti affetti da COVID-19, in quanto questa vitamina rinforza le difese immunitarie verso i virus attraverso la sua forte attività antiossidante e il mantenimento dell'integrità delle membrane dei T linfociti.^{103,104} Inoltre, studi recenti hanno documentato che la supplementazione con vitamina E riduce sia la durata dell'infezione da virus dell'influenza¹⁰⁵ sia la frequenza di infezioni provocate dai rinovirus.^{100,106}

Per di più, la vitamina E agisce in sinergia con il selenio nella prevenzione del danno al miocardio indotto da infezioni virali^{107,108} (incluso il nuovo coronavirus)^{109,110} e quindi appare del tutto razionale il suo impiego nella prevenzione dei danni a lungo termine del COVID-19, eventualmente in associazione al magnesio che riduce il rischio di aritmie cardiache,¹¹¹ frequenti complicazioni di questa malattia.¹⁰⁹

3.2) Effetto degli oligoelementi sul sistema immunitario

Ferro

Il ferro gioca un ruolo centrale nella risposta immunitaria, ma è anche un minerale essenziale per la crescita e l'attività di molti patogeni. Infatti, una reazione di difesa in corso di infezione è rappresentata dall'*anemia infiammatoria* che si realizza mediante un ridotto assorbimento di ferro nel duodeno e un suo sequestro nei macrofagi, e queste alterazioni dell'omeostasi del ferro vengono essenzialmente rappresentate dalla iposideremia e iperferritinemia. In questo modo, i livelli di ferro nel plasma diminuiscono e l'apporto limitato di ferro viene deviato dall'eritropoiesi a usi più essenziali relativi al funzionamento degli enzimi della fosforilazione ossidativa e di altri enzimi presenti nella matrice mitocondriale e utilizzati nella cosiddetta catena di trasporto degli elettroni durante il ciclo di Krebs.¹¹² Il ferro a sua volta ha effetti immunomodulanti e una carenza di questo elemento è stata associata ad alterazioni del numero di linfociti T, in particolare della sottopopolazione CD4+ Th1.^{113,114} La carenza di ferro interferisce sui linfociti Th1 in misura maggiore rispetto alle loro controparti Th2 perché questi ultimi hanno depositi di ferro più grandi e più resistenti agli effetti dei chelanti del ferro e degli anticorpi anti-recettore della transferrina.¹¹⁵ Questo risultato concorda con una maggiore prevalenza di allergie nei bambini e negli adolescenti con carenza di ferro¹¹⁶ e con un più alto rischio di sviluppo delle malattie atopiche nei bambini nati da madri con un ridotto livello di ferro durante la gravidanza.¹¹⁷ Un buon controllo delle infezioni richiede anche la presenza di livelli adeguati di sideremia perché mentre bassi livelli di ferro favoriscono una risposta infiammatoria eccessiva, attraverso la differenziazione dei macrofagi nel tipo M1 proinfiammatorio,¹¹⁸ concentrazioni

eccessive dello stesso minerale, al contrario, hanno un effetto inibitore sui macrofagi e aumentano la suscettibilità alle infezioni da batteri intracellulari come salmonelle o micobatteri.¹¹⁹ È stato anche segnalato che il ferro può inibire, con effetto dose-dipendente, la citidina deaminasi e quindi la commutazione di classe dei linfociti B dalla produzione di IgM ad altre classi di immunoglobuline, con conseguenti ridotte concentrazioni degli anticorpi IgG1, IgG3 e IgA e, di conseguenza, una ridotta difesa contro i patogeni.¹²⁰ Il ferro quindi esercita sul sistema immunitario un effetto a doppio taglio, potendo esercitare un effetto sia benefico sia dannoso, a indicare l'importanza di un'ottimale omeostasi del minerale per la prevenzione delle infezioni e della necessità di un controllo preliminare della stessa prima di un'eventuale supplementazione.

Zinco

L'importanza dello zinco per il funzionamento della risposta immunitaria è nota da oltre quattro decenni, a seguito della scoperta della timulina zinco-dipendente coinvolta nello sviluppo dei linfociti T nella ghiandola timica.¹²¹ In effetti, questo metallo è stato identificato come un componente integrale di oltre 3.000 proteine che agiscono come enzimi e fattori di trascrizione coinvolti nei processi di segnalazione cellulare e nella riparazione e replicazione del DNA.¹²² Una proprietà rilevante degli ioni di zinco, che li distingue da altri metalli in tracce come ferro, rame, manganese e altri, è la loro stabilità in condizioni mutevoli di ossidoriduzione. Infatti, gli ioni zinco rimangono sempre nel loro stato bivalente e, pertanto, vengono utilizzati nei processi di segnalazione cellulare e nel controllo dell'omeostasi ossido-riduttiva.¹²³ Lo zinco ha anche un effetto diretto sulle cellule immunitarie e in particolare sui linfociti T, cellule del sistema immunitario adattativo particolarmente sensibili alla carenza di questo oligoelemento necessario per la loro maturazione e per il mantenimento di un equilibrio tra i diversi sottoinsiemi di queste cellule (Th1, Th2, T regolatori). Difatti, la carenza di Zn si traduce in una diminuzione dell'immunità Th1 mediata, mentre promuove reazioni infiammatorie Th17 mediate, con aumentata secrezione di IL-1beta. Lo zinco è importante anche per le cellule del sistema immunitario innato, soprattutto monociti e macrofagi, per i suoi effetti regolatori sulla produzione di citochine e sul rilascio di radicali liberi durante il *burst* respiratorio^{124,125} e in sua carenza si riducono le funzioni dei granulociti neutrofilici quali chemiotassi, fagocitosi, degranolazione, *burst* ossidativo e secrezione di citochine.¹²⁶ L'impiego dello zinco in occasione di questa pandemia è legato alla sua forte attività antiossidante e antinfiammatoria. È stato osservato che questo minerale è presente in concentrazioni più basse nei soggetti che risultano positivi al tampone molecolare rispetto ai negativi e, nei pazienti ricoverati, livelli <80 µg/dL si associano a un maggior rischio di complicazioni (OR=5,54) e decesso. In una casistica limitata di pazienti è

stato descritto che non si sono verificati decessi negli individui con valori ottimali di questo microelemento.¹²⁷ Per quanto riguarda i potenziali effetti benefici nei pazienti con COVID-19 è stato infatti segnalato¹²⁸ che lo zinco perfeziona significativamente la morfologia delle ciglia e aumenta la frequenza del battito ciliare, migliorando così la clearance mucociliare e la conseguente rimozione di batteri e virus, effetto di non trascurabile importanza, dal momento che l'infezione da coronavirus compromette la clearance mucociliare, predisponendo il polmone a un'ulteriore aggressione, sia da parte di altri virus respiratori sia al rischio di sovrainfezione batterica. Aumentando la regolazione delle proteine di giunzione stretta ZO-1 e claudina-1 e aumentando l'attività antiossidante degli epitelii respiratori, il minerale può favorire una migliore funzione barriera di questi ultimi. Inoltre, lo zinco possiede anche attività antivirale tramite la sua capacità di inibire la RNA polimerasi RNA-dipendente, di indurre la produzione di IFN α e di proteine antivirali (RNaseL e PKR) che degradano l'RNA virale e inibiscono la sua replicazione. Per di più, lo zinco possiede un'attività antinfiammatoria attraverso l'inibizione del NF- κ B (Figura 7), con conseguente ridotta produzione di citochine pro-infiammatorie e tramite la sua azione favorente l'azione dei linfociti T regolatori. Inoltre, lo zinco riduce il rischio di sovra infezione da *S. pneumoniae*, potenziale fattore aggravante di tutte le polmoniti virali. È importante segnalare che l'invecchiamento, la deficienza immunitaria e le malattie metaboliche come obesità, diabete e aterosclerosi sono fattori di rischio sia per prognosi peggiore da COVID-19 sia per carenza di zinco¹²⁸ e che la somministrazione giornaliera per un anno di 7 mg di zinco negli anziani ne riduce la mortalità per qualsiasi causa del 39%.¹⁰⁶

Selenio

Il selenio è un componente di numerosi enzimi coinvolti nelle reazioni di ossidoriduzione: le cinque perossidasi del glutathione umano, le tre tioredossina reductasi e la metionina solfosido reductasi A contengono tutte la selenocisteina, il 21° amminoacido proteinogenico che non è originariamente inserito nelle proteine, ma è generato dalla modificazione post-traduzionale della serina.¹²⁹ La sua funzione antiossidante rende il selenio un elemento essenziale per il sistema immunitario dal momento che protegge i fagociti dallo stress ossidativo causato dal burst respiratorio ma, allo stesso tempo, consente i ruoli fisiologici delle specie reattive dell'ossigeno come agenti trasduttori di segnale essendo la selenoproteina K indispensabile per la fagocitosi mediata dal recettore Fc γ da parte dei macrofagi¹³⁰ e favorendo l'azione microbica di queste cellule.¹³¹ L'immunità cellulare è influenzata in misura maggiore dalla carenza di selenio rispetto alle difese umorali. Una dieta ricca di selenio o la sua integrazione inducono la differenziazione dei linfociti T CD4+ nel fenotipo Th1,¹³² aumentano

le cellule T regolatrici¹³³ e favoriscono la differenziazione dei macrofagi verso il fenotipo antinfiammatorio M2,¹³⁴ supportando così la risposta immunitaria cellulare acuta, mentre l'eccessiva attivazione del sistema immunitario e il conseguente danno tissutale vengono contrastati. Le selenoproteine quali le perossidasi del glutathione e le reductasi della tioredossina riducono lo stress ossidativo, la replicazione dei virus e la loro tendenza a mutare; infatti, in carenza di selenio, i ceppi benigni di Coxsackie e i virus influenzali possono mutare in ceppi altamente patogeni¹³⁵ e l'infezione da virus del Nilo occidentale ha mostrato un decorso più grave nei topi privi di selenoproteina K, con una clearance del virus più bassa, titoli di virus più alti nel cervello e una maggiore mortalità degli animali infetti.¹³⁶ Conseguentemente, l'integrazione alimentare con selenio è stata proposta per pazienti affetti da alcune malattie virali, in particolare le infezioni da HIV, virus dell'influenza A e della SARS ma anche ebola.¹³⁷ Potenzialmente rilevante per la recente comparsa del COVID-19 è l'osservazione che in Cina esiste una fascia, che va da nord-est a sud-ovest, caratterizzata da carenza di selenio nel terreno nella zona a nord-est, mentre la presenza dello stesso aumenta notevolmente man mano che ci si sposta verso sud-ovest. In effetti, i cinesi sono una popolazione che presenta sia la concentrazione corporea di selenio più bassa sia quella più alta in tutto il mondo. Queste osservazioni hanno permesso di chiarire l'etiopatogenesi di una cardiomiopatia nota come malattia di Keshan, dal nome dell'area nel nord-est della Cina dove era endemica e dove la popolazione era particolarmente carente di selenio. La malattia mostrava una variazione stagionale, suggerendo un cofattore virale che è stato successivamente identificato come coxsackie virus B3, ma quando la popolazione è stata supplementata con selenio l'incidenza della malattia di Keshan è diminuita drasticamente.¹³⁸ In occasione della pandemia è stato segnalato che la mortalità da COVID-19 nella zona di Keshan era cinque volte più elevata rispetto a quella di soggetti che abitavano in zone con terreno ricco di selenio e che complessivamente la probabilità di sopravvivenza dei pazienti aumentava con l'aumentare del livello di selenio nei loro capelli.¹³⁹ In linea con queste osservazioni, uno studio prospettico in pazienti ricoverati in ospedali tedeschi ha documentato che il rischio di decesso si associava a livelli più bassi di selenio nel sangue rispetto a quelli dei pazienti con decorso favorevole della malattia e che questi ultimi presentavano comunque livelli inferiori rispetto alla popolazione sana di riferimento.¹⁴⁰ Gli Autori avanzano l'ipotesi che in carenza di selenio l'individuo infettato vada incontro a malattia e la diffonda, mentre l'infezione in un soggetto con livelli ottimali di selenio potrebbe risultare del tutto asintomatica e ancora più importante sarebbe più difficile la trasmissione del virus ai suoi contatti stretti. Del resto, le pandemie virali quali le influenze più gravi, l'ebola e lo stesso HIV sono partite da regioni geologiche con

scarsa biodisponibilità di selenio nel terreno (<0,01 mg/kg) e quindi con scarsa trasmissione di questo oligoelemento alle colture alimentari e, conseguentemente, all'uomo. Per supplire questo difetto e per facilitarne l'assorbimento da parte delle piante alcuni Paesi (USA e Scandinavia) fertilizzano il terreno con selenio.¹³⁷ Nel complesso, gli effetti di selenio sulle funzioni immunitarie mostrano una forte dipendenza dalla concentrazione anche se le dosi sopra fisiologiche generalmente non portano a un'ulteriore ottimizzazione della risposta immunitaria. Piuttosto, sembra che l'integrazione sia più efficace nell'aumentare la risposta immunitaria quando la concentrazione di selenio passa da carente ad adeguata, come è stato osservato per altri micronutrienti come la vitamina D¹⁴¹ e su Lancet è stato suggerito che questi oligoelementi con attività antivirale, essendo sicuri, economici e prontamente disponibili, potrebbero essere utilizzati come terapia aggiuntiva nei pazienti affetti da COVID-19¹⁴² e impiegati a scopo preventivo nelle zone ad alto rischio di contagio o suggeriti all'esordio dei sintomi per favorire un decorso più benigno della malattia.¹⁴³

Magnesio

La carenza di magnesio si associa a livelli elevati di proteina C reattiva (PCR), il che spiega perché le condizioni ipomagnesiemia si associano a un'inflammatione minima persistente¹⁴⁴ e l'integrazione di magnesio per via orale riduce i livelli sierici di PCR nei soggetti sani con ipomagnesiemia.¹⁴⁵ Questo minerale inibisce un canale del calcio di tipo L che riduce l'afflusso di calcio nelle cellule: in sua carenza, l'attività di questi canali aumenta ed è più efficiente la via di trasduzione del segnale NF-kB (Figura 7) con conseguente attivazione delle cellule infiammatorie¹⁴⁶ e rilascio di sostanza P e di citochine infiammatorie che a loro volta innescano un circolo vizioso con ulteriore incremento della PCR.¹⁴⁷ Il magnesio svolge numerose funzioni nell'ambito del sistema immunitario dal momento che funge da cofattore per la sintesi delle immunoglobuline, della azione della convertasi del C3 nell'opsonizzazione degli antigeni, dell'adesione delle cellule immunitarie alle sedi di inflammatione, della citolisi anticorpo-dipendente, del legame dei linfociti alle IgM, della risposta dei macrofagi alle linfocine, dell'aderenza dei linfociti T helper-B, del legame della sostanza P ai linfoblasti e al legame dell'antigene ai macrofagi.¹⁴⁸ Il ruolo del magnesio nel sistema immunitario è stato ulteriormente chiarito in studi su pazienti con una rara immunodeficienza primaria nota come malattia XMEN (immunodeficienza legata all'X con difetto di magnesio, infezione da virus di Epstein-Barr e malattia neoplastica). Questi pazienti hanno una mutazione nel gene MAGT1, che codifica un trasportatore di magnesio. La mutazione porta a una ridotta attivazione delle cellule T e a un aumentato rischio di sviluppare neoplasie ematologiche e una malattia cronica e incontrollata da Epstein-Barr virus.¹⁴⁹ In questi pazienti la diminuzione dei livelli di magnesio libero in-

tracellulare causa un'espressione difettosa del recettore di attivazione nelle cellule natural killer (NKG2D) con conseguente minor attività citolitica verso le cellule infettate da EBV, ma la supplementazione del minerale ripristina i livelli di magnesio libero intracellulare e riduce il numero di cellule infettate da EBV.¹⁵⁰ L'effetto del magnesio sui nostri meccanismi di difesa è avvalorato anche da studi osservazionali che hanno dimostrato come un elevato contenuto di magnesio nell'acqua potabile si associ a ridotto rischio di cancro al fegato, all'esofago e a una minore mortalità per tumori al seno, alla prostata e alle ovaie,¹⁵¹⁻¹⁵³ così come una maggiore assunzione alimentare di questo minerale riduca il rischio di cancro del colon-retto,¹⁵⁴ del pancreas¹⁵⁵ e del polmone.¹⁵⁶ Al contrario, la carenza di magnesio è stata collegata a diverse condizioni metaboliche e infiammatorie come ipertensione, sindrome metabolica, diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari, osteoporosi e tumori maligni,¹⁵⁷ tutte condizioni predisponenti una malattia da COVID-19 più grave. Infatti, in carenza di magnesio, l'aumentata produzione di citochine infiammatorie favorisce un'accentuata adesione di macrofagi e monociti alle cellule endoteliali¹⁵⁸ e conseguente danno endoteliale, tipico delle forme più gravi di COVID-19.¹⁵⁹ Nel caso specifico della nuova pandemia la supplementazione con magnesio ha un razionale in relazione agli effetti antipertensivi, antitrombotici, broncodilatatori, e adiuvanti la funzione della vitamina D,^{160,161} e viene avvalorata dall'osservazione che la sua carenza è tipicamente presente in tutte le condizioni cliniche associate a una prognosi peggiore per COVID-19, incluso l'aumentato rischio di fibrosi polmonare a distanza.¹⁶² Una condizione di inflammatione cronica latente può favorire una malattia da nuovo coronavirus più grave.¹⁶³ Infatti negli USA, e precisamente in Colorado, dove l'acqua potabile è povera di magnesio, sia il numero di casi sia la mortalità da nuovo coronavirus sono più elevati rispetto a quelle dei sette stati che lo circondano.¹⁶⁴ A conferma di questa osservazione, è stato dimostrato che il rischio di decesso per COVID-19 praticamente si annulla nei pazienti con normali livelli ematici del minerale (OR per morte in ospedale=0,032)¹⁶⁵ e la sua supplementazione in pazienti ricoverati riduce sia la necessità di ossigenoterapia (OR=0,13) sia di ricovero in terapia intensiva (OR=0,20).¹⁶⁶

3.3) La cosiddetta frutta facile da raccogliere: effetto dei polifenoli, flavonoidi e isocianati nelle infezioni virali e non solo nel COVID-19

L'OMS consiglia in tutti i soggetti infettati e in tutti i pazienti una adeguata nutrizione e idratazione, e del resto l'assunzione di frutta e verdura si associa a un ridotto rischio di malattie cardiovascolari, cancro e mortalità per qualsiasi causa.¹⁶⁷ A proposito della trasmissione delle infezioni vira-

li, la prima descrizione di contagio virale è stata descritta tra le piante: Beijerinck nel 1898 concluse fermamente che il virus del mosaico del tabacco non è un piccolo microbo ma un *contagium vivum fluidum*, da considerare la prima definizione e identificazione di un virus.¹⁶⁸ Oltre a ciò, si ritiene che i virus siano comparsi come parassiti delle prime cellule batteriche, oltre 3 miliardi e mezzo di anni fa e che le piante siano sulla terra da 450 milioni di anni, mentre l'origine dell'*Homo sapiens* risale ad appena 300.000 anni fa. Pertanto, per quanto concerne le difese contro i virus, le piante, rispetto a noi, hanno centinaia di milioni di anni di maggior esperienza e probabilmente hanno sviluppato protezioni innate che potrebbero essere migliori delle nostre attraverso la sintesi dei polifenoli, flavonoidi e isocianati quali curcuma, quercetina, resveratrolo e sulforafano.^{169,170} L'impiego di queste sostanze è stato suggerito sin dall'inizio della pandemia dai medici cinesi¹⁰⁷ perché i polifenoli esercitano un effetto antivirale, contrastano lo stress ossidativo, controllano la risposta infiammatoria eccessiva e inducono la sintesi di inibitori delle leucoproteasi e cioè degli enzimi responsabili del danno tissutale cui segue la fibrosi.¹⁷¹⁻¹⁷³

Il **resveratrolo**, infatti, è un potente inibitore *in vitro* del virus responsabile della MERS,¹⁷⁴ determina una sovra regolazione del recettore cellulare dell'enzima ACE2, con un effetto protettivo sulla gravità della malattia da SARS-CoV-2;¹⁷⁵ inoltre, riduce la replicazione dei virus, attenua il loro effetto citopatico, e diminuisce sia lo stress ossidativo sia la risposta infiammatoria eccessiva.¹⁷⁶

Analogamente è stato segnalato che la **curcuma** si lega tramite cariche elettrostatiche con i coronavirus e può ostacolarne la penetrazione nelle cellule e riduce il funzionamento degli enzimi virali che governano sia la loro replicazione che la capacità di evadere la risposta immunitaria, tramite l'azione inibitoria sulla sintesi di *interferon*. Anche questo derivato vegetale, tramite il suo potente effetto inibitorio sul NF- κ B, è potenzialmente in grado di prevenire la tempesta citochinica e, tramite l'effetto inibente sulla produzione del TGF β , responsabile della risposta fibrotica dei tessuti, di ridurre i danni a lungo termine da COVID-19 su pneumociti, cellule renali, cardiomiociti, cellule staminali ed ematopoietiche.¹⁷⁷ È stato suggerito che tutti questi effetti possano essere potenziati dalla contemporanea somministrazione di zinco.¹⁷⁸ Inoltre, la curcuma potrebbe anche esercitare un effetto ansiolitico e antidepressivo attraverso la modulazione del sistema monoaminergico (dopamina, glutammato, serotonina e noradrenalina).¹⁷⁹

La **quercetina** altera l'espressione di 98 su 332 (30%) geni umani che codificano la sintesi delle proteine recettoriali per il SARS-CoV-2, potenzialmente interferendo con le funzioni di 23 su 27 (85%) proteine del SARS-CoV-2.¹⁸⁰ Infatti, mediante lo screening di una libreria chimica composta da circa 150 composti, il prodotto naturale quercetina è stato identificato come

un inibitore ragionevolmente potente di 3CLpro del SARS-CoV-2 (Ki~7 μ M), una delle principali proteasi, altamente conservate tra i coronavirus, essenziale nel ciclo di replicazione virale.¹⁸¹ Recentemente è stato segnalato che esistono grandi differenze nei tassi di mortalità per COVID-19 tra diversi Paesi e tra le regioni dello stesso Paese: è stato notato che le zone con un tasso di mortalità molto basso come l'Asia orientale, l'Europa centrale o i Balcani sono caratterizzate dalla peculiarità dietetica comune di un ampio e regolare consumo di cibi fermentati e di cavolo in particolare.¹⁸² La spiegazione può dipendere dal fatto che SARS-CoV-2, legandosi al suo recettore, ACE2, lo distrugge e a ciò consegue l'attivazione del recettore dell'angiotensina II di tipo 1 (AT1-R) che determina stress ossidativo e conseguente resistenza all'insulina, danno ai polmoni e all'endotelio, due gravi esiti di COVID-19. Ma cavolo cappuccio e broccolo contengono precursori del **sulforafano**, il più attivo attivatore naturale del fattore nucleare (di derivazione eritroide 2) -like 2 (Nrf2) (Figura 7) e l'antiossidante più potente nell'uomo, che può bloccare in particolare l'asse AT1-R e il successivo stress ossidativo: la sua assunzione, quindi, tramite cavoli e broccoli, potrebbe spiegare la ridotta mortalità per COVID-19 in quei Paesi dove questi alimenti vengono consumati abitualmente.

Sembra pertanto ragionevole e biologicamente plausibile proporre nella prevenzione e gestione del COVID-19 una strategia antinfiammatoria multiforme basata sull'attivazione farmacologica del fattore nucleare eritroide 2 (Nrf2). Questa strategia potrebbe esercitare una robusta citoprotezione, ripristinando l'omeostasi ossido-riduttiva e proteica, promuovere la risoluzione dell'infiammazione e facilitare la riparazione degli organi maggiormente colpiti dall'infezione. Gli attivatori Nrf2 come curcuma, quercetina, resveratrolo e sulforafano sono già utilizzati in numerose sperimentazioni cliniche, sono generalmente sicuri e ben tollerati dai pazienti e hanno ampiamente dimostrato effetti citoprotettivi e antinfiammatori.¹⁸³ A sostegno di un loro potenziale impiego come strategia preventiva e adiuvante complementare è opportuno segnalare che le molecole di sintesi identificate come possibili inibitori dei coronavirus contengono una struttura centrale ad anelli benzenici tipica della maggior parte dei polifenoli e flavonoidi contenuti nei vegetali e nella frutta.^{184,185}

3.4) Perché può essere opportuna una supplementazione con nutraceutici

Un apporto inadeguato di micronutrienti è motivo di grande preoccupazione poiché è molto più difficile da rilevare rispetto alla malnutrizione energetica proteica che si manifesta come sottopeso negli adulti e ritardo della crescita, arresto della crescita e/o deperimento nei bambini. Pertanto, è anche

chiamata “fame nascosta”.⁷ Uno studio su 26.282 adulti (>19 anni), eseguito nel 2005-2016 dal *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), ha documentato che il 45% della popolazione statunitense aveva livelli insufficienti di vitamina A, il 46% di vitamina C, il 95% di vitamina D, l’84% di vitamina E.⁶³ I due terzi della popolazione mondiale presenta livelli insufficienti di vitamina D.¹⁸⁶ Per quanto riguarda gli oligoelementi, il difetto di zinco è frequente nei soggetti con una alimentazione caratterizzata dal consumo di alimenti con bassa biodisponibilità di zinco perché ricchi di fitati quali cereali, legumi e noci non raffinati e consumati come alimenti di base in molti Paesi in via di sviluppo¹⁸⁷ ma anche come parte delle diete vegetariane e vegane.¹⁸⁸ In ogni caso il difetto di zinco è una delle più diffuse deficienze di micronutrienti anche nei Paesi industrializzati^{189,190} in relazione al progressivo depauperamento di questo minerale nel terreno e, conseguentemente, nei vegetali.¹⁹¹ Analogamente il contenuto di selenio nella dieta mostra grandi variazioni a seconda della sua quantità nel terreno da cui viene assorbito dai vegetali. L’assunzione non ottimale a causa di suoli poveri di selenio è comune in ampie aree dell’Europa e nel Mediterraneo orientale rendendo, come già detto in precedenza, il selenio un nutriente critico, soprattutto in queste aree.^{192,193} Sulla base di studi sulla popolazione in pazienti sani e malati si stima che il 20% della popolazione generale abbia un basso livello sierico di magnesio¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ e i livelli sierici potrebbero non riflettere la carenza di magnesio fino a quando il magnesio corporeo, osseo in particolare, non si riduce gravemente. In effetti, i pazienti con livelli sierici nel range normale possono effettivamente essere carenti di magnesio corporeo totale a causa della stretta regolazione dei suoi livelli sierici a scapito dell’apparato muscolo scheletrico,^{197,198} e fino al 50% dei pazienti con livelli sierici di magnesio normali presentano livelli di magnesio ridotti quando si va a valutare la sua concentrazione nel tessuto muscolare.¹⁹⁹ Tuttavia, nonostante queste evidenze, la carenza di oligoelementi viene raramente valutata negli individui sani. Piuttosto, di solito può essere evidenziata in un momento di malattia come effettivamente è stato fatto anche in occasione del COVID-19.

4) Come ridurre la carica virale nelle alte vie aeree: effetto potenziale dei lavaggi nasali e degli sciacqui al cavo orale

Il tratto respiratorio superiore è il sito più comune di infezioni perché rappresenta il primo contatto delle vie aeree con l’ambiente fisico ed è esposto a microrganismi presenti nell’aria, oltre che a molti agenti irritanti quali fumo, fuliggine e polveri sottili. È stato calcolato che un individuo medio inala circa 8 microrganismi al minuto o 11.500 al giorno.²⁰⁰ Affinché si possa stabilire una malattia respiratoria, devono essere soddisfat-

te le seguenti condizioni:

- le particelle infettive devono essere disperse nell’aria
- deve esserci una “dose” sufficiente di agente infettivo inalato
- l’organismo infettante deve rimanere vivo e vitale e
- deve depositarsi su un tessuto sensibile dell’ospite, dove deve colonizzare.

Tutte queste condizioni si verificano per le infezioni respiratorie e anche per SARS-CoV-2: infatti, la concentrazione del nuovo coronavirus è più elevata nel tratto respiratorio superiore (naso e gola) all’inizio del decorso della malattia,^{201,202} e la sua dispersione da queste sedi si verifica soprattutto poco prima della comparsa dei sintomi e nei primi tre giorni di malattia.²⁰³⁻²⁰⁶ In rapporto a queste considerazioni ci sembra ragionevole proporre un corretto lavaggio delle cavità nasali dopo una potenziale esposizione al virus e soprattutto al rientro da scuola o dal lavoro. L’impiego del lavaggio nasale risale alla medicina Ayurvedica²⁰⁷ e la sua efficacia è stata suggerita anche in una revisione sistematica Cochrane.²⁰⁸ Uno studio condotto in Svezia durante i mesi invernali in giovani militari, e cioè in quella fascia di età ritenuta maggiormente responsabile della diffusione di COVID-19,²⁰⁹ ha dimostrato che durante le dieci settimane di irrigazione nasale il numero di giorni con secrezione nasale e/o naso chiuso (media 6,4 giorni) è stato significativamente ($p=0,027$) inferiore rispetto a quello del periodo di osservazione (media 11 giorni).²¹⁰ Analogamente, il lavaggio nasale con soluzione isotonica in 400 bambini di età scolare, arruolati durante la stagione influenzale, è risultato associato a una significativa riduzione della secrezione nasale e dell’ostruzione ($p<0,05$ per entrambi) nella fase acuta di osservazione (prime due settimane). Inoltre, i bambini nel gruppo attivo hanno mostrato punteggi significativamente più bassi per mal di gola, tosse, ostruzione nasale e secrezione ($p<0,05$ per tutti) e un minor consumo di antipiretici (9% vs 33%), decongestionanti nasali (5% vs 47%), mucolitici (10% vs 37%) e antiinfettivi sistemici (6% vs 21%) ($p<0,05$ per tutti) e un numero significativamente inferiore di giorni di malattia (31% vs 75%), assenze scolastiche (17% vs 35%) e complicanze (8% vs 32%) ($p<0,05$ per tutti) rispetto al gruppo che non lavava il naso.²¹¹ Ovviamente questi studi non superano il vaglio della metodologia GRADE, ma hanno ugualmente un loro significato biologico, anche in relazione all’impossibilità di fare uno studio in doppio cieco con le irrigazioni nasali. Infatti, un gruppo internazionale di esperti ha proposto un loro primo impiego in soggetti con tosse produttiva²¹² e un gruppo di otorinolaringoiatri che lavora in due Centri di terzo livello negli USA ha evidenziato la sicurezza e gli effetti benefici del “lavar via il COVID-19” dalle cavità nasali sia nei pazienti sia negli operatori sanitari.²¹³ Per quanto riguarda la tecnica di lavaggio sia ampiamente riconosciuta, la maggior efficacia di irrigazioni con volumi relativamente elevati di soluzioni saline^{214,215} e l’opportunità che

l'acido ialuronico sia uno dei componenti della soluzione salina,^{216,217} assieme al bicarbonato, è stata verificata (Kantar A, comunicazione personale relativa all'impiego del bicarbonato nel lavaggio nasale di pazienti ricoverati nei reparti COVID degli ospedali di Bergamo). In relazione alla vulnerabilità dei virus alle sostanze tensioattive^{218,219} sembra razionale proporre nei soggetti infettati e nei loro contatti stretti l'aggiunta di shampoo per bambini (non brucia gli occhi e nemmeno la gola) alla concentrazione dell'1%, essendo questa metodica già sperimentata in pazienti con fibrosi cistica²²⁰ e in soggetti sottoposti a interventi chirurgici sui seni paranasali,²²¹ in relazione anche ai suoi effetti benefici sulla clearance mucociliare.²²² Inoltre, biopsie eseguite in vari distretti del cavo orale in soggetti affetti da COVID-19 hanno documentato la presenza di grandi quantità di RNA virale e la sua ampia presenza nella saliva, a dimostrazione del fatto che il cavo orale rappresenta un'importante sede di attacco del virus e che la saliva è un importante veicolo di trasmissione.²²³ Questa osservazione, e il fatto che una soluzione isotonica per risciacquo nasale con aggiunta di shampoo per bambini all'1% inattiva il 99,9% di coronavirus umani dopo due minuti di contatto in colture cellulari, e il 99,9% del virus risulta inattivato dopo 30 secondi di contatto con diversi prodotti da banco per colluttori/gargari-smi contenenti almeno il 23% di etanolo,²²⁴ rende accettabile il suggerimento di queste pratiche, potenzialmente utili nella distruzione della membrana lipidica del virus²²⁵ e prive di effetti collaterali, soprattutto se associate a strategie volte a ridurre la replicazione intracellulare dei virus.

Conclusioni

Anche se una recente Consensus tra diverse società scientifiche realizzata utilizzando una rigorosa valutazione GRADE degli studi ha praticamente concluso che le possibilità di prevenzione nei bambini con infezioni ricorrenti sono limitate,²²⁶

riteniamo che la plausibilità biologica degli effetti meriti un'adeguata considerazione. Eseguendo una ricerca su PubMed utilizzando come parole chiave "COVID-19" e il nome delle diverse sostanze citate in questo articolo compaiono i seguenti risultati in data 9 febbraio 2021 (Tabella1).

| | |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|
| COVID-19 AND Vitamin A | 34 risultati |
| COVID-19 AND Vitamin B | 42 risultati |
| COVID-19 AND Vitamin C | 137 risultati |
| COVID-19 AND Vitamin D | 432 risultati |
| COVID-19 AND Vitamin E | 18 risultati |
| COVID-19 AND Magnesium | 43 risultati |
| COVID-19 AND Selenium | 52 risultati (oligoelemento non considerato nella Consensus) |
| COVID-19 AND Zinc | 199 risultati |
| COVID-19 AND Curcumin | 60 risultati |
| COVID-19 AND Quercetin | 85 risultati |
| COVID-19 AND Resveratrol | 26 risultati |
| COVID-19 AND Sulforaphane | 6 risultati |
| COVID-19 AND Nutraceuticals | 247 risultati |

Tabella 1. Lavori che compaiono su PubMed digitando COVID-19 e diverse vitamine, oligoelementi o sostanze di origine vegetale. Ricerca effettuata il 9 febbraio 2021.

Ovviamente la maggior parte degli articoli non supererebbe il vaglio della metodica GRADE, ma può essere utile indicare che immunologi di assoluto rispetto hanno segnalato l'opportunità anche di un approccio filosofico applicato all'immunologia.²²⁷ Anche il pensiero laterale,²²⁸ metodica di ragionamento che suggerisce che di fronte a un problema non si cerchino solo soluzioni ma ci si pongano anche domande al fine di generare idee biologicamente plausibili, ci sembra utile, tanto che Nancy Baker, ricercatrice di farmaci antivirali presso il Leidos, Research Triangle Park, Durham, North Carolina, USA, ha concluso un suo lavoro scrivendo che "per quanto semplicistico possa apparire è abbastanza probabile che la soluzione che stiamo cercando sia già in una scatoletta che conserviamo nell'armadietto del nostro bagno".²²⁹

Bibliografia

- COVID-19 - Situazione nel mondo. 2020; <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5338&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>.
- Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S3-23.
- Katona P, Katona-Apte J. The interaction between nutrition and infection. *Clin Infect Dis* 2008;46(10):1582-8.
- Ibrahim MK, Zambruni M, Melby CL, Melby PC. Impact of Childhood Malnutrition on Host Defense and Infection. *Clin Microbiol Rev* 2017;30(4):919-71.
- Conzade R, Koenig W, Heier M, et al. Prevalence and Predictors of Subclinical Micronutrient Deficiency in German Older Adults: Results from the Population-Based KORA-Age Study. *Nutrients* 2017;9(12).
- Adair LS, Fall CH, Osmond C, et al. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *Lancet* 2013;382(9891):525-34.
- Muthayya S, Rah JH, Sugimoto JD, Roos FF, Kraemer K, Black RE. The global hidden hunger indices and maps: an advocacy tool for action. *PLoS One* 2013;8(6):e67860.
- Gibson RS, Heath AL, Szymlek-Gay EA. Is iron and zinc nutrition a concern for vegetarian infants and young children in industrialized countries? *Am J Clin Nutr* 2014;100 Suppl 1:459s-468s.
- Kimmons JE, Blanck HM, Tohill BC, Zhang J, Khan LK. Associations between body mass index and the prevalence of low micronutrient levels among US adults. *MedGenMed* 2006;8(4):59.
- Żukiewicz-Sobczak W, Wróblewska P, Zwoliński J, et al. Obesity and poverty paradox in developed countries. *Ann Agric Environ Med* 2014;21(3):590-4.
- Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism* 2019;92:6-10.
- Astrup A, Bügel S. Overfed but undernourished: recognizing nutritional inadequacies/deficiencies in patients with overweight or obesity. *Int J Obes (Lond)* 2019;43(2):219-32.

13. Fenech M. The Genome Health Clinic and Genome Health Nutrigenomics concepts: diagnosis and nutritional treatment of genome and epigenome damage on an individual basis. *Mutagenesis* 2005;20(4):255-69.
14. Huskisson E, Maggini S, Ruf M. The role of vitamins and minerals in energy metabolism and well-being. *J Int Med Res* 2007;35(3):277-89.
15. Elmadfa I, Meyer AL. The Role of the Status of Selected Micronutrients in Shaping the Immune Function. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019;19(8):1100-15.
16. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39(5):355-68.
17. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003;362(9393):1353-8.
18. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367(19):1814-20.
19. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17(3):181-92.
20. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-33.
21. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. *Cells* 2020;9(5).
22. Yuen CK, Lam JY, Wong WM, et al. SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):1418-28.
23. Rummel AD, Swartz SM, Marsh RL. Warm bodies, cool wings: regional heterothermy in flying bats. *Biol Lett* 2019;15(9):20190530.
24. Nasab MG, Saghazadeh A, Rezaei N. SARS-CoV-2-A Tough Opponent for the Immune System. *Arch Med Res* 2020;51(6):589-92.
25. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020;92(4):424-32.
26. Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral Res* 2018;149:58-74.
27. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* 2020;181(5):1036-45.
28. Stanifer ML, Pervolaraki K, Boulant S. Differential Regulation of Type I and Type III Interferon Signaling. *Int J Mol Sci* 2019;20(6).
29. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367(6483):1260-3.
30. Meredith Wadman JC-F, Jocelyn Kaiser, Catherine Maticic. How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes. <https://www.sciencemag.org/news/2020/04/how-does-coronavirus-kill-clinicians-trace-ferocious-rampage-through-body-brain-toes>.
31. Koyama S, Ishii KJ, Coban C, Akira S. Innate immune response to viral infection. *Cytokine* 2008;43(3):336-41.
32. Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(4):778-809, table of contents.
33. Kato H, Takeuchi O, Sato S, et al. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature* 2006;441(7089):101-5.
34. Prokunina-Olsson L, Alphonse N, Dickenson RE, et al. COVID-19 and emerging viral infections: The case for interferon lambda. *J Exp Med* 2020;217(5).
35. Broggi A, Granucci F, Zanoni I. Type III interferons: Balancing tissue tolerance and resistance to pathogen invasion. *J Exp Med* 2020;217(1).
36. Deng X, Hackbart M, Mettelman RC, et al. Coronavirus nonstructural protein 15 mediates evasion of dsRNA sensors and limits apoptosis in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(21):e4251-e4260.
37. Aryal S. 29 Differences between Innate Immunity and Adaptive Immunity. <https://microbenotes.com/differences-between-innate-immunity-and-adaptive-immunity/>.
38. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity* 2020;52(6):910-41.
39. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol* 2020;5(52).
40. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science* 2020;370(6521):1227-30.
41. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell* 2020;183(1):158-68.
42. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe* 2016;19(2):181-93.
43. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest* 2019;129(9):3625-39.
44. Bellanti JA. The role of the allergist/immunologist in the COVID-19 pandemic: A Janus-faced presentation. *Allergy Asthma Proc* 2020;41(6):397-412.
45. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020;217(6).
46. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science* 2020;369(6508).
47. Bellanti JA, Green RE. Immunological reactivity. Expression of efficiency in elimination of foreignness. *Lancet* 1971;2(7723):526-9.
48. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020;383(4):334-46.
49. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, Beatrice G, Saccomani MD, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res* 2020.
50. Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(9):653-61.
51. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2021;175(2):143-56.
52. Alsulaiman JW, Khasawneh AI, Kheirallah KA. Could "trained immunity" be induced by live attenuated vaccines protect against COVID-19? Review of available evidence. *J Infect Dev Ctries* 2020;14(9):957-62.
53. Cristiani L, Mancino E, Matera L, et al. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J* 2020;55(4).
54. Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *Indian J Pediatr* 2020;87(7):537-46.
55. Gasmi A, Tippairete T, Mujawdiya PK, et al. Micronutrients as immunomodulatory tools for COVID-19 management. *Clin Immunol* 2020;220:108545.
56. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2021;384(6):497-511.
57. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58(5):295-300.
58. Raverdeau M, Mills KH. Modulation of T cell and innate immune responses by retinoic Acid. *J Immunol* 2014;192(7):2953-58.
59. Uematsu S, Fujimoto K, Jang MH, et al. Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5. *Nat Immunol* 2008;9(7):769-76.
60. Iwata M, Hirakiyama A, Eshima Y, Kagechika H, Kato C, Song SY. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity* 2004;21(4):527-38.
61. Olson JM, Ameer MA, Goyal A. Vitamin A Toxicity. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
62. D'Ambrosio DN, Clugston RD, Blaner WS. Vitamin A metabolism: an update. *Nutrients* 2011;3(1):63-103.
63. Reider CA, Chung RY, Devarshi PP, et al. Inadequacy of Immune Health Nutrients: Intakes in US Adults, the 2005-2016 NHANES. *Nutrients* 2020;12(6).
64. Vitamin B6 and immune function in the elderly and HIV-seropositive subjects. *Nutr Rev* 1992;50(5):145-7.
65. Negi S, Das DK, Pahari S, et al. Potential Role of Gut Microbiota in Induction and Regulation of Innate Immune Memory. *Front Immunol* 2019;10:2441.
66. Gisondi P, Fantuzzi F, Malerba M, Girolomoni G. Folic acid in general medicine and dermatology. *J Dermatolog Treat* 2007;18(3):138-46.

67. Dhur A, Galan P, Hercberg S. Folate status and the immune system. *Prog Food Nutr Sci* 1991;15(1-2):43-60.
68. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients* 2017;9(11).
69. Vohra K, Khan AJ, Telang V, Rosenfeld W, Evans HE. Improvement of neutrophil migration by systemic vitamin C in neonates. *J Perinatol* 1990;10(2):134-6.
70. Anderson R, Oosthuizen R, Maritz R, Theron A, Van Rensburg AJ. The effects of increasing weekly doses of ascorbate on certain cellular and humoral immune functions in normal volunteers. *Am J Clin Nutr* 1980;33(1):71-6.
71. Ferrón-Celma I, Mansilla A, Hassan L, et al. Effect of vitamin C administration on neutrophil apoptosis in septic patients after abdominal surgery. *J Surg Res* 2009;153(2):224-30.
72. Tanaka M, Muto N, Gohda E, Yamamoto I. Enhancement by ascorbic acid 2-glucoside or repeated additions of ascorbate of mitogen-induced IgM and IgG productions by human peripheral blood lymphocytes. *Jpn J Pharmacol* 1994;66(4):451-6.
73. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(1):Cd000980.
74. Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW, Fowler AA. The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients* 2020;12(2).
75. Badeaux JE, Martin JB. Emerging Adjunctive Approach for the Treatment of Sepsis: Vitamin C and Thiamine. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2018;30(3):343-51.
76. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* 2018;10(11).
77. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173(5):2909-12.
78. Wei R, Christakos S. Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. *Nutrients* 2015;7(10):8251-60.
79. White JH. Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(1-2):234-8.
80. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995;125(6 Suppl):1704s-1708s.
81. Zhang Y, Leung DY, Richers BN, et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol* 2012;188(5):2127-35.
82. Jeffery LE, Burke F, Mura M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol* 2009;183(9):5458-67.
83. Chen Y, Zhang J, Ge X, Du J, Deb DK, Li YC. Vitamin D receptor inhibits nuclear factor κ B activation by interacting with I κ B kinase β protein. *J Biol Chem* 2013;288(27):19450-8.
84. Brigelius-Flohé R, Flohé L. Basic principles and emerging concepts in the redox control of transcription factors. *Antioxid Redox Signal* 2011;15(8):2335-81.
85. Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2013;8(6):e65835.
86. Malaguarnera L. Vitamin D3 as Potential Treatment Adjuncts for COVID-19. *Nutrients* 2020;12(11).
87. 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.
88. Jakovac H. COVID-19 and vitamin D-Is there a link and an opportunity for intervention? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;318(5):E589.
89. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020;12(4).
90. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, et al. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open* 2020;3(9):e2019722.
91. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020;12(5).
92. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One* 2020;15(9):e0239252.
93. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. *Am J Clin Pathol* 2021;155(3):381-8.
94. Baktash V, Hosack T, Patel N, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J* 2020.
95. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One* 2020;15(9):e0239799.
96. Belančić A, Kresović A, Rački V. Potential pathophysiological mechanisms leading to increased COVID-19 susceptibility and severity in obesity. *Obes Med* 2020;19:100259.
97. Mitchell F. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(7):570.
98. Tsujino I, Ushikoshi-Nakayama R, et al. Pulmonary activation of vitamin D(3) and preventive effect against interstitial pneumonia. *J Clin Biochem Nutr* 2019;65(3):245-51.
99. Dworski R, Han W, Blackwell TS, Hoskins A, Freeman ML. Vitamin E prevents NRF2 suppression by allergens in asthmatic alveolar macrophages in vivo. *Free Radic Biol Med* 2011;51(2):516-21.
100. Lee GY, Han SN. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients* 2018;10(11).
101. Ashfaq MK, Zuberi HS, Anwar Waqar M. Vitamin E and beta-carotene affect natural killer cell function. *Int J Food Sci Nutr* 2000;51 Suppl:S13-20.
102. Marko MG, Ahmed T, Bunnell SC, et al. Age-associated decline in effective immune synapse formation of CD4(+) T cells is reversed by vitamin E supplementation. *J Immunol* 2007;178(3):1443-9.
103. Lewis ED, Meydani SN, Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life* 2019;71(4):487-94.
104. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients* 2020;12(4).
105. Galabov AS, Mileva M, Simeonova L, Gegova G. Combination activity of neuraminidase inhibitor oseltamivir and α -tocopherol in influenza virus A (H3N2) infection in mice. *Antivir Chem Chemother* 2015;24(3-4):83-91.
106. Meydani SN, Leka LS, Fine BC, et al. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(7):828-36.
107. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol* 2020;92(5):479-90.
108. Beck MA, Williams-Toone D, Levander OA. Coxsackievirus B3-resistant mice become susceptible in Se/vitamin E deficiency. *Free Radic Biol Med* 2003;34(10):1263-70.
109. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31(5):1003-8.
110. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020;17(9):1463-71.
111. Fairley JL, Zhang L, Glassford NJ, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis focusing on arrhythmia prevention. *J Crit Care* 2017;42:69-77.
112. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood* 2019;133(1):40-50.
113. Mullick S, Rusia U, Sikka M, Faridi MA. Impact of iron deficiency anaemia on T lymphocytes & their subsets in children. *Indian J Med Res* 2006;124(6):647-54.
114. Attia MA, Essa SA, Nosair NA, Amin AM, El-Agamy OA. Effect of iron deficiency anemia and its treatment on cell mediated immunity. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2009;25(2):70-7.
115. Thorson JA, Smith KM, Gomez F, Naumann PW, Kemp JD. Role of iron in T cell activation: TH1 clones differ from TH2 clones in their sensitivity to inhibition of DNA synthesis caused by IgG Mabs against the transferrin receptor and the iron chelator deferoxamine. *Cell Immunol* 1991;134(1):126-37.

116. Drury KE, Schaeffer M, Silverberg JI. Association Between Atopic Disease and Anemia in US Children. *JAMA Pediatr* 2016;170(1):29-34.
117. Bédard A, Lewis SJ, Burgess S, Henderson AJ, Shaheen SO. Maternal iron status during pregnancy and respiratory and atopic outcomes in the offspring: a Mendelian randomisation study. *BMJ Open Respir Res* 2018;5(1):e000275.
118. Corna G, Campana L, Pignatti E, et al. Polarization dictates iron handling by inflammatory and alternatively activated macrophages. *Haematologica* 2010;95(11):1814-22.
119. Ward RJ, Crichton RR, Taylor DL, Della Corte L, Srai SK, Dexter DT. Iron and the immune system. *J Neural Transm (Vienna)* 2011;118(3):315-28.
120. Li G, Pone EJ, Tran DC, et al. Iron inhibits activation-induced cytidine deaminase enzymatic activity and modulates immunoglobulin class switch DNA recombination. *J Biol Chem* 2012;287(25):21520-9.
121. Bach J, Bardenne M, Pleau J, Rosa J. Biochemical characterisation of a serum thymic factor. *Nature* 1977;266(5597):55-7.
122. Andreini C, Banci L, Bertini I, Rosato A. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *J Proteome Res* 2006;5(1):196-201.
123. Maret W. Zinc coordination environments in proteins as redox sensors and signal transducers. *Antioxid Redox Signal* 2006;8(9-10):1419-41.
124. Haase H, Rink L. Multiple impacts of zinc on immune function. *Metallomics* 2014;6(7):1175-80.
125. Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev* 2015;14(4):277-85.
126. Hasan R, Rink L, Haase H. Chelation of Free Zn²⁺ Impairs Chemotaxis, Phagocytosis, Oxidative Burst, Degranulation, and Cytokine Production by Neutrophil Granulocytes. *Biol Trace Elem Res* 2016;171(1):79-88.
127. Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, Młyniec K, Librowski T. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. *Inflammopharmacology* 2017;25(1):11-24.
128. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med* 2020;46(1):17-26.
129. Hatfield DL, Tsuji PA, Carlson BA, Gladyshev VN. Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health, and development. *Trends Biochem Sci* 2014;39(3):112-20.
130. Norton RL, Fredericks GJ, Huang Z, et al. Selenoprotein K regulation of palmitoylation and calpain cleavage of ASAP2 is required for efficient FcγR-mediated phagocytosis. *J Leukoc Biol* 2017;101(2):439-48.
131. Hoffmann PR. Mechanisms by which selenium influences immune responses. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2007;55(5):289-97.
132. Hoffmann FW, Hashimoto AC, Shafer LA, et al. Dietary selenium modulates activation and differentiation of CD4+ T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols. *J Nutr* 2010;140(6):1155-61.
133. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2012;16(7):705-43.
134. Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhil MA, Wunderlich F, Sies H. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr* 2015;6(1):73-82.
135. Beck MA. Increased virulence of coxsackievirus B3 in mice due to vitamin E or selenium deficiency. *J Nutr* 1997;127(5 Suppl):966s-970s.
136. Verma S, Hoffmann FW, Kumar M, et al. Selenoprotein K knockout mice exhibit deficient calcium flux in immune cells and impaired immune responses. *J Immunol* 2011;186(4):2127-37.
137. Harthill M. Review: micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases. *Biol Trace Elem Res* 2011;143(3):1325-36.
138. Zhou H, Wang T, Li Q, Li D. Prevention of Keshan Disease by Selenium Supplementation: a Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res* 2018;186(1):98-105.
139. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr* 2020;111(6):1297-9.
140. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients* 2020;12(7).
141. Peterlik M. Vitamin D insufficiency and chronic diseases: hype and reality. *Food Func* 2012;3(8):784-94.
142. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet* 2020;395(10224):e35-e36.
143. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients* 2020;12(8).
144. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Serum magnesium and C-reactive protein levels. *Arch Dis Child* 2008;93(8):676-80.
145. Simental-Mendia LE, Sahebkar A, Rodríguez-Moran M, et al. Effect of Magnesium Supplementation on Plasma C-reactive Protein Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Pharm Des* 2017;23(31):4678-86.
146. Long S, Romani AM. Role of Cellular Magnesium in Human Diseases. *Austin J Nutr Food Sci* 2014;2(10).
147. Mazidi M, Rezaie P, Banach M. Effect of magnesium supplements on serum C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 2018;14(4):707-16.
148. Galland L. Magnesium and immune function: an overview. *Magnesium* 1988;7(5-6):290-9.
149. Ravell J, Otim I, Nabalende H, et al. Plasma magnesium is inversely associated with Epstein-Barr virus load in peripheral blood and Burkitt lymphoma in Uganda. *Cancer Epidemiol* 2018;52:70-4.
150. Chaigne-Delalande B, Li FY, O'Connor GM, et al. Mg²⁺ regulates cytotoxic functions of NK and CD8 T cells in chronic EBV infection through NKG2D. *Science* 2013;341(6142):186-91.
151. Tukiendorf A, Rybak Z. New data on ecological analysis of possible relationship between magnesium in drinking water and liver cancer. *Magnes Res* 2004;17(1):46-52.
152. Yang CY, Chiu HF, Tsai SS, Wu TN, Chang CC. Magnesium and calcium in drinking water and the risk of death from esophageal cancer. *Magnes Res* 2002;15(3-4):215-22.
153. Chiu HF, Chang CC, Yang CY. Magnesium and calcium in drinking water and risk of death from ovarian cancer. *Magnes Res* 2004;17(1):28-34.
154. Ma E, Sasazuki S, Inoue M, et al. High dietary intake of magnesium may decrease risk of colorectal cancer in Japanese men. *J Nutr* 2010;140(4):779-85.
155. Folsom AR, Hong CP. Magnesium intake and reduced risk of colon cancer in a prospective study of women. *Am J Epidemiol* 2006;163(3):232-5.
156. Dibaba D, Xun P, Yokota K, et al. Magnesium intake and incidence of pancreatic cancer: the VITamins and Lifestyle study. *Br J Cancer* 2015;113(11):1615-21.
157. Kumar P, Bhargava S, Agarwal PK, Garg A, Khosla A. Association of serum magnesium with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *J Family Med Prim Care* 2019;8(5):1671-7.
158. Malpuech-Brugère C, Nowacki W, Daveau M, et al. Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat. *Biochim Biophys Acta* 2000;1501(2-3):91-8.
159. Chi G, Lee JJ, Jamil A, et al. Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients with COVID-19 Undergoing Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2020;9(8).
160. Dai Q, Zhu X, Manson JE, et al. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2018;108(6):1249-58.
161. Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador M, et al. Oral magnesium supplementation inhibits platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999;84(2):152-6.
162. Micke O, Vormann J, Kisters K. Magnesium and COVID-19 - Some Further Comments - A Commentary on Wallace TC. Combating COVID-19 and Building Immune Resilience: A Potential Role for Magnesium Nutrition? *J Am Coll Nutr* 2020;1-3.
163. Iotti S, Wolf F, Mazur A, Maier JA. The COVID-19 pandemic: is there a role for magnesium? Hypotheses and perspectives. *Magnes Res* 2020;33(2):21-7.
164. Colorado Coronavirus Map and Case Count. 2020; <https://www.nytimes.com/interactive/2020/us/colorado-coronavirus-cases.html>.
165. Alamdari NM, Afaghi S, Rahimi FS, et al. Mortality Risk Factors among Hospitalized COVID-19 Patients in a Major Referral Center in Iran. *Tohoku J Exp Med* 2020;252(1):73-84.

166. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B(12) in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition* 2020;79-80:111017.
167. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol* 2017;46(3):1029-56.
168. van Kammen A. Beijerinck's contribution to the virus concept—an introduction. *Arch Virol Suppl* 1999;15:1-8.
169. Calil IP, Fontes EPB. Plant immunity against viruses: antiviral immune receptors in focus. *Ann Bot* 2017;119(5):711-23.
170. Catel-Ferreira M, Tnani H, Hellio C, Cosette P, Lebrun L. Antiviral effects of polyphenols: development of bio-based cleaning wipes and filters. *J Virol Methods* 2015;212:1-7.
171. Cena H, Chieppa M. Coronavirus Disease (COVID-19-SARS-CoV-2) and Nutrition: Is Infection in Italy Suggesting a Connection? *Front Immunol* 2020;11:944.
172. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15(5):327-47.
173. Mrityunjaya M, Pavithra V, Neelam R, Janhavi P, Halami PM, Ravindra PV. Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19. *Front Immunol* 2020;11:570122.
174. Lin SC, Ho CT, Chuo WH, Li S, Wang TT, Lin CC. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):144.
175. Horne JR, Vohl MC. Biological plausibility for interactions between dietary fat, resveratrol, ACE2, and SARS-CoV illness severity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;318(5):E830-e833.
176. Filardo S, Di Pietro M, Mastromarino P, Sessa R. Therapeutic potential of resveratrol against emerging respiratory viral infections. *Pharmacol Ther* 2020;214:107613.
177. Soni VK, Mehta A, Rathe YK, et al. Curcumin, a traditional spice component, can hold the promise against COVID-19? *Eur J Pharmacol* 2020;886:173551.
178. Roy A, Sarkar B, Celik C, et al. Can concomitant use of zinc and curcumin with other immunity-boosting nutraceuticals be the arsenal against COVID-19? *Phytother Res* 2020;34(10):2425-8.
179. Soni VK, Mehta A, Shukla D, Kumar S, Vishvakarma NK. Fight COVID-19 depression with immunity booster: Curcumin for psychoneuroimmunomodulation. *Asian J Psychiatr* 2020;53:102378.
180. Glinsky GV. Tripartite Combination of Candidate Pandemic Mitigation Agents: Vitamin D, Quercetin, and Estradiol Manifest Properties of Medicinal Agents for Targeted Mitigation of the COVID-19 Pandemic Defined by Genomics-Guided Tracing of SARS-CoV-2 Targets in Human Cells. *Biomedicines* 2020;8(5).
181. Abian O, Ortega-Alarcon D, Jimenez-Alesanco A, et al. Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening. *Int J Biol Macromol* 2020;164:1693-703.
182. Bousquet J, Anto JM, Czarlewski W, et al. Cabbage and fermented vegetables: From death rate heterogeneity in countries to candidates for mitigation strategies of severe COVID-19. *Allergy* 2020.
183. Cuadrado A, Pajares M, Benito C, et al. Can Activation of NRF2 Be a Strategy against COVID-19? *Trends Pharmacol Sci* 2020;41(9):598-610.
184. Mani JS, Johnson JB, Steel JC, et al. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Res* 2020;284:197989.
185. Russo M, Moccia S, Spagnuolo C, Tedesco I, Russo GL. Roles of flavonoids against coronavirus infection. *Chem Biol Interact* 2020;328:109211.
186. Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014;111(1):23-45.
187. Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, et al. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull* 2004;25(1 Suppl 2):S99-203.
188. Hunt JR, Matthys LA, Johnson LK. Zinc absorption, mineral balance, and blood lipids in women consuming controlled lactoovo-vegetarian and omnivorous diets for 8 wk. *Am J Clin Nutr* 1998;67(3):421-30.
189. Vuralli D, Tumer L, Hasanoglu A. Zinc deficiency in the pediatric age group is common but underevaluated. *World J Pediatr* 2017;13(4):360-6.
190. Prasad AS. Zinc deficiency in women, infants and children. *J Am Coll Nutr* 1996;15(2):113-20.
191. Alloway BJ. Zinc in Soils and Crop Nutrition. International Zinc Association; 2008.
192. Stoffaneller R, Morse NL. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients* 2015;7(3):1494-37.
193. Pilon-Smits EAH, Winkel LHE, Lin ZQ. Selenium in plants: Molecular, Physiological, Ecological and Evolutionary Aspects. Springer International Publishing; 2017.
194. Guillaume T, Krzesinski JM. Management of serum magnesium abnormalities. *Rev Med Liege* 2003;58(7-8):465-7.
195. Durlach J. Recommended dietary amounts of magnesium: Mg RDA. *Magnes Res* 1989;2(3):195-203.
196. Vormann J. Magnesium: nutrition and metabolism. *Mol Aspects Med* 2003;24(1-3):27-37.
197. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J* 2012;5(Suppl 1):i3-i14.
198. Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res* 2010;23(4):S194-198.
199. Dørup I, Skajaa K. Magnesium and long-term diuretic therapy. *Ugeskr Laeger* 1989;151(12):759-63.
200. Computerized Teaching Materials for the Infectious Diseases Course at A.T. Still University/Kirkville College of Osteopathic Medicine (ATSU/KCOM). 2020; <https://www.atsu.edu/faculty/chamberlain/>.
201. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis* 2020;221(11):1757-61.
202. Huang R, Xia J, Chen Y, Shan C, Wu C. A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China. *Lancet Infect Dis* 2020;20(5):534-5.
203. Pan X, Chen D, Xia Y, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* 2020;20(4):410-1.
204. Li P, Fu JB, Li KF, et al. Transmission of COVID-19 in the terminal stages of the incubation period: A familial cluster. *Int J Infect Dis* 2020;96:452-3.
205. Tong ZD, Tang A, Li KF, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26(5):1052-4.
206. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(14):411-5.
207. Chakravorty RC. Head and neck diseases in an ancient Indian surgical text (The Sushruta-samhita). *Med Hist* 1971;15(4):393-6.
208. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(4):Cd006821.
209. Huang L, Zhang X, Zhang X, et al. Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16-23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: A prospective contact-tracing study. *J Infect* 2020;80(6):e1-e13.
210. Tano L, Tano K. A daily nasal spray with saline prevents symptoms of rhinitis. *Acta Otolaryngol* 2004;124(9):1059-62.
211. Slapak I, Skoupá J, Strnad P, Horník P. Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(1):67-74.
212. de Benedictis FM, Carloni I, Comberiati P, Shields MD, Bush A, Chang AB. Wet Cough and Nasal Symptoms in Children: Can We Do Better? *Front Pediatr* 2019;7:459.
213. Farrell NF, Klatt-Cromwell C, Schneider JS. Benefits and Safety of Nasal Saline Irrigations in a Pandemic-Washing COVID-19 Away. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;146(9):787-8.

214. Bastier PL, Lechot A, Bordenave L, Durand M, de Gabory L. Nasal irrigation: From empiricism to evidence-based medicine. A review. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2015;132(5):281-5.
215. Marchisio P, Varricchio A, Baggi E, et al. Hypertonic saline is more effective than normal saline in seasonal allergic rhinitis in children. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25(3):721-30.
216. Torretta S, Marchisio P, Rinaldi V, Carioli D, Nazzari E, Pignataro L. Endoscopic and clinical benefits of hyaluronic acid in children with chronic adenoiditis and middle ear disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(3):1423-9.
217. Macchi A, Castelnuovo P, Terranova P, Digilio E. Effects of sodium hyaluronate in children with recurrent upper respiratory tract infections: results of a randomised controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26(1):127-35.
218. Gupta MK, Lipner SR. Hand hygiene in preventing COVID-19 transmission. *Cutis* 2020;105(5):233-4.
219. Coiffard L, Couteau C. Soap and syndets: differences and analogies, sources of great confusion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(21):11432-9.
220. Hamilos DL. Chronic Rhinosinusitis in Patients with Cystic Fibrosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(4):605-12.
221. Chiu AG, Palmer JN, Woodworth BA, et al. Baby shampoo nasal irrigations for the symptomatic post-functional endoscopic sinus surgery patient. *Am J Rhinol* 2008;22(1):34-7.
222. Isaacs S, Fakhri S, Luong A, Whited C, Citardi MJ. The effect of dilute baby shampoo on nasal mucociliary clearance in healthy subjects. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25(1):e27-29.
223. Huang N, Perez P, Kato T, et al. Integrated Single-Cell Atlases Reveal an Oral SARS-CoV-2 Infection and Transmission Axis. *medRxiv* 2020.
224. Meyers C, Robison R, Milici J, et al. Lowering the transmission and spread of human coronavirus. *J Med Virol* 2020.
225. Statkute E, Rubina A, O'Donnell VB, Thomas DW, Stanton RJ. Brief Report: The Virucidal Efficacy of Oral Rinse Components Against SARS-CoV-2 In Vitro. *bioRxiv*. 2020.
226. La prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti 2020; <https://sip.it/wp-content/uploads/2020/11/CONSENSUS-IRR-2020-4-3.pdf>.
227. Laplane L, Mantovani P, Adolphs R, et al. Opinion: Why science needs philosophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2019;116(10):3948-3952.
228. De Bono E, Carelli M. *Il pensiero laterale*. Bureau Biblioteca Univ. Rizzoli; 2000.
229. Baker N, Williams AJ, Tropsha A, Ekins S. Repurposing Quaternary Ammonium Compounds as Potential Treatments for COVID-19. *Pharm Res* 2020;37(6):104.

Per contattare l'Autore **Attilio Boner**: attilio.boner@univr.it

XXXIII Congresso Nazionale  SIPPS
Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

**Mete vicine...
tra sguardi non ancora vicini**



23-26 Settembre 2021

Evento Residenziale
Hotel Golden Tulip Plaza Caserta

Evento Virtuale Live Streaming
Piattaforma Health Polis