

L'integrazione nutraceutica è appropriata per la gestione del COVID-19?

Recentemente, ora che i vaccini contro il Coronavirus 2019 (COVID-19) sono disponibili per la prevenzione definitiva della malattia da COVID-19, è iniziata una discussione su un altro livello di gestione globale della malattia basata sull'ipotesi che la dieta di un individuo possa giocare un importante ruolo aggiuntivo nell'immunità protettiva contro questa malattia devastante ¹.

Si è scoperto che le popolazioni dei Paesi Europei con tassi di mortalità più bassi hanno diete ricche di verdure fermentate o cavoli ^{2,3}.

Nella Figura 1 sono presentati gli attuali tassi di mortalità per milione di persone di vari paesi dell'Europa Occidentale e Orientale che mostrano tassi più bassi in Germania, Austria, Repubblica Ceca, Polonia, Slovacchia, Stati Baltici e Finlandia, paesi con popolazioni che hanno come caratteristica comune di consumare grandi quantità di cibi fermentati in contrasto con Belgio, Francia, Italia, Spagna e Regno Unito, con popolazioni la cui dieta contiene quantità inferiori di cibi fermentati e presentano tassi di mortalità più elevati ¹.

QUALI SPIEGAZIONI PER LA MITIGAZIONE DELLA MORTALITÀ DA COVID-19 ATTRAVERSO FATTORI ALIMENTARI?

Come risultato del legame del Coronavirus con il suo recettore ACE2, l'enzima di conversione dell'angiotensina II viene danneggiato con conseguente attivazione dell'angiotensina II di tipo 1 e produzione di radicali liberi responsabili dello stress ossidativo ³. Ciò porta agli esiti più gravi dell'infezione da COVID-19, ovvero la resistenza all'insulina, al danno polmonare e a quello endoteliale, quest'ultimo con conseguenze negative in tutto l'organismo. Nell'uomo, il meccanismo antiossidante più potente in grado di bloccare l'azione del recettore di tipo 1 dell'angiotensina II è il fattore nucleare Nrf2, un fattore di trascrizione che regola l'espressione delle proteine antiossidanti che proteggono la cellula dal danno ossidativo ³. Le verdure fermentate, ad esempio il cavolo, contengono un contenuto abbondante di precursori del Sulforafano, che è il più attivo attivatore naturale della via di traduzione Nrf2 ^{2,3}.

Per una ottimale funzione del sistema immunitario, oltre al Sulforafano, sono necessari molti altri micronutrienti quali Vitamine A, C, D, E e B; Ferro; Selenio e Zinco ⁴⁻¹⁵. Molti altri composti naturali (ad esempio, Berberina, Curcumina ^{4, 6, 16-19}, Epigallocatechina Gallato, Genisteina, Quercetina, Resveratrolo, Sulforafano) e Lattobacilli sono potenti attivatori del segnale Nrf2. Infatti è stato suggerito che il cavolo fermentato possa rappresentare una sorta di manipolazione dietetica - "proof-of-concept" - per mitigare la gravità di COVID-19.²

Figura 1. Tassi di mortalità per malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) per milione di abitanti in vari paesi dell'Europa occidentale e orientale (17 aprile 2020)./ (Riprodotta con il permesso del Rif.1)

QUALI SONO I MECCANISMI D'AZIONE PROPOSTI DEI NUTRACEUTICI NELL'INFEZIONE DA COVID-19?

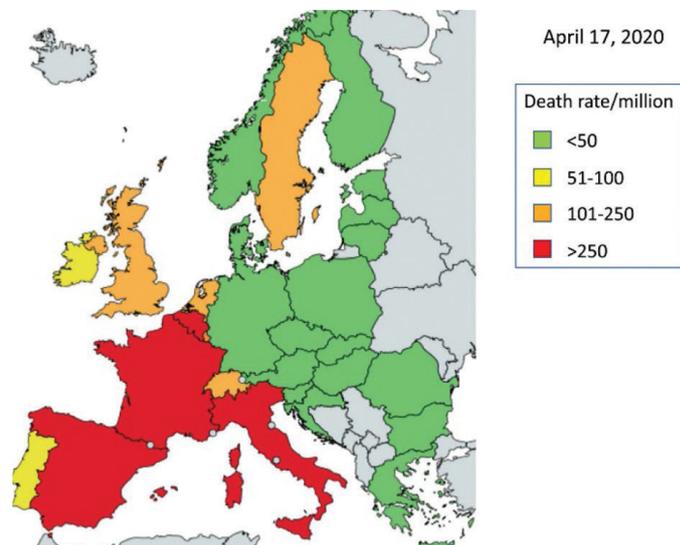
Poiché è raro trovare nutraceutici in quantità adeguate negli alimenti naturali, per ottenere i loro benefici effetti antiossidanti, è emersa la nutraceutica, termine che nasce dalla fusione dei termini "nutrizione" e "farmaceutica", per indicare la disciplina che indaga tutti i componenti o principi attivi degli alimenti con effetti positivi per la salute, la prevenzione e il trattamento delle malattie e per fornire questi metaboliti essenziali, che possono essere carenti nelle normali diete. I nutraceutici sono nutrienti che hanno effetti benefici sulla salute e consistono in una varietà di sostanze che includono Vitamine, Minerali e prodotti a base di estratti di erbe, utilizzati come integratori alimentari o aggiunti agli alimenti. Ci sono diversi integratori alimentari e nutraceutici che sono stati proposti come terapie aggiuntive per COVID-19. ^{4,6}

I diversi meccanismi d'azione proposti dei nutraceutici nell'infezione da COVID-19 sono mostrati in Fig. 2 e includono quanto segue ⁴:

1-Effetti antivirali dovuti all'interazione diretta con la proteina spike SARS-CoV-2 o all'effetto inibitorio della proliferazione virale mediante un'azione inibitoria degli enzimi che il virus utilizza per replicarsi.

2-Effetti antiossidanti mediati dall'attivazione di Nrf2, un fattore di trascrizione che regola l'espressione di proteine antiossidanti che proteggono la cellula dal danno ossidativo innescato dall'infiammazione. Nrf2 si lega agli elementi di risposta antiossidante nel nucleo, dove attiva la trascrizione dei geni della risposta antiossidante e inibisce la cascata infiammatoria. ³

3-Effetti modulatori indiretti del sistema immunitario attraverso il miglioramento complessivo della funzione immunitaria e la concomitante diminuzione delle citochine proinfiammatorie che mitigano gli effetti dannosi della tempesta citochinica come IL-6, IL-1 β e TNF α . ⁵



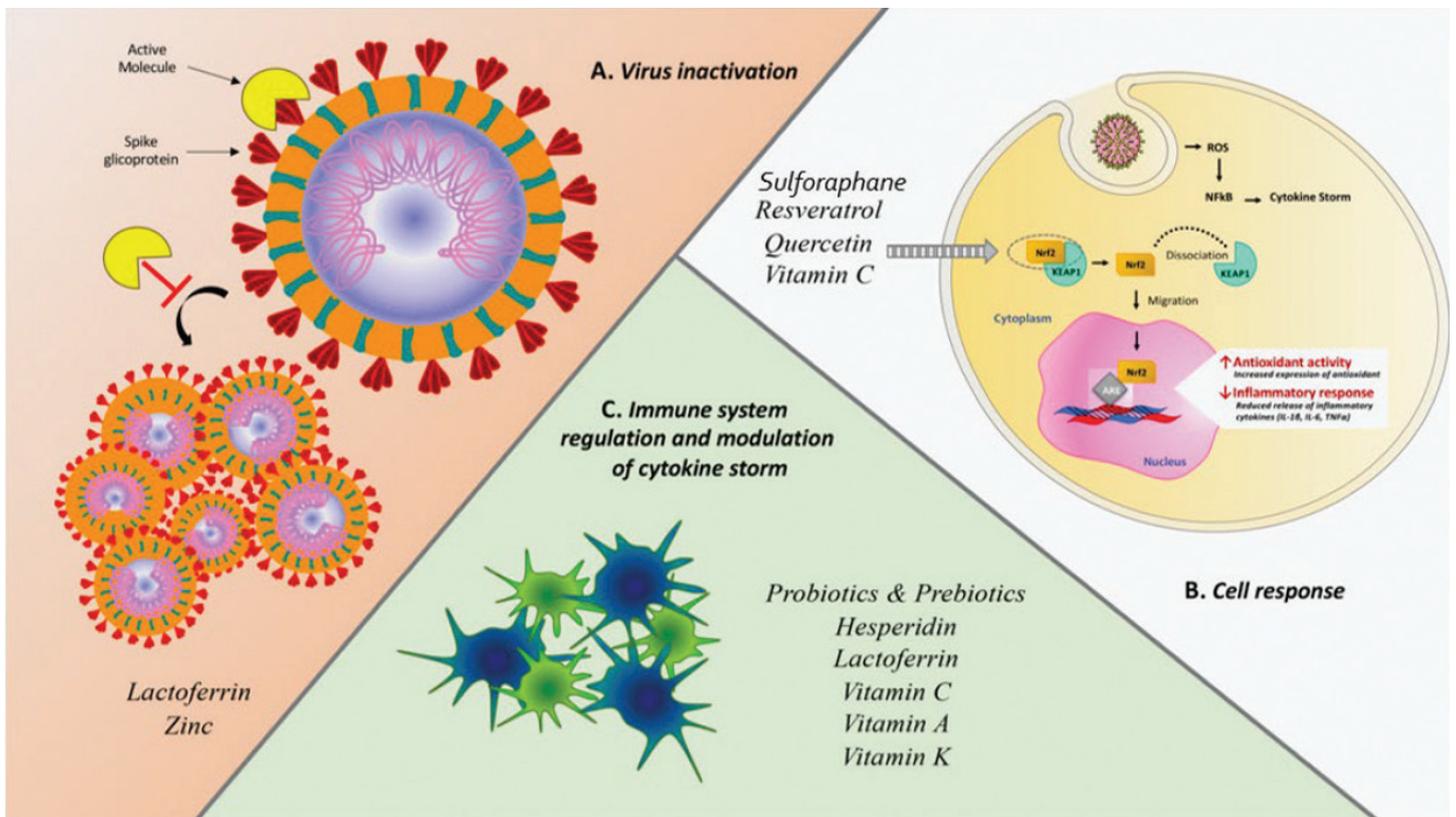


Figura 2. Rappresentazione schematica di diversi meccanismi sfruttati dai nutraceutici contro l'infezione da SARS-CoV-2. (A) Effetti antivirali dovuti all'interazione diretta con la proteina spike SARS-CoV-2 o all'effetto inibitorio della proliferazione virale. (B) Risposta cellulare indotta dall'attivazione di Nrf2 e successiva regolazione genetica a valle. Nrf2 attivato si dissocia dal suo complesso con KEAP1 e migra dal citoplasma al nucleo all'interno del quale interagisce con le sequenze ARE e produce la regolazione genica, sia promuovendo la risposta antiossidante sia riducendo la cascata infiammatoria. (C) Modulazione indiretta del sistema immunitario attraverso il miglioramento delle prestazioni immunitarie e la concomitante diminuzione di citochine proinfiammatorie come IL-6, IL-1β e TNFα per mitigare gli effetti dannosi di una tempesta di citochine. SARS-CoV-2 = Sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2; Nrf2 = fattore nucleare (derivato da eritroidi 2) come 2; KEAP1 = Proteina 1 associata a Kelch come ECH; ARE = elemento di risposta antiossidante; IL = interleuchina; TNF = fattore di necrosi tumorale. (Modificato e riprodotto con il permesso del Rif. 4.)

UNO STUDIO PILOTA DI UN NUTRACEUTICO PER COVID-19

In uno studio pilota esplorativo non controllato con placebo, sono stati valutati gli effetti di una preparazione nutraceutica che conteneva diverse combinazioni di Vitamina D, Vitamina E, Acido Folico, Magnesio, Selenio, Zinco, Curcumina, Quercetina, Resveratrolo e Sulforafano sulla trasmissione di infezioni da SARS-CoV-2 nei contatti stretti con un soggetto affetto da SARS-Cov2.

Dei 107 soggetti che hanno eseguito un tampone nasofaringeo a causa di segni e sintomi di malattia respiratoria, nessuno ha avuto esito positivo.

Su un totale di 127 soggetti che erano stati a contatto stretto con un soggetto ammalato e che per tale motivo avevano eseguito un tampone nasofaringeo per la rilevazione di SARS-CoV-2 utilizzando il test PCR, 33 su 127 (26%) sono risultati positivi mentre la maggior parte di loro e precisamente 94 su 127 (74%) hanno avuto risposte negative.

In contrasto con la trasmissione del 26% riscontrata nel presente studio, il tasso riportato è risultato decisamente più alto e precisamente del 42% (65/154) e del 53% (102/191)^{20, 21}.

Sebbene il presente studio fosse un piccolo studio pilota

non controllato con placebo, questi risultati forniscono un certo supporto per pianificare studi randomizzati più ampi, controllati con placebo per verificare la validità di questi risultati preliminari e stabilire se l'integrazione nutraceutica può offrire qualche beneficio nell'infezione da COVID-19.

Approved by the Ethical Committee of the University of Verona
AL Boner is a consultant for Envicon. The remaining authors have no conflicts of interest to declare pertaining to this article
Address correspondence to Attilio L. Boner, M.D., Via Filippini, 21, Verona, Italy 37121 E-mail address: attilio.boner@univr.it
Copyright © 2021, OceanSide Publications, Inc., U.S.A.

AUTORI:

Michele Piazza, PhD

Paediatric Section, Department of Surgery, Dentistry, Paediatrics, and Gynaecology, University of Verona, Verona, Italy

Attilio L. Boner, MD

Professor Emeritus of Paediatrics Paediatric Section, Department of Surgery, Dentistry, Paediatrics, and Gynaecology, University of Verona, Verona, Italy

Sandro Giroto, MD

Family Practice, Verona, Italy

Ercole Concia, MD

Professor Emeritus of Infectious Diseases Infectious Diseases and Tropical Medicine Section, Department of Diagnostic and Public Health, University of Verona, and Verona, Italy

Joseph A. Bellanti, MD

Professor Emeritus of Paediatrics and Microbiology and immunology Department of Pediatrics and Microbiology-Immunology, Georgetown University Medical Center, Washington, D.C.

BIBLIOGRAFIA:

1-Bousquet J, Anto JM, Iaccarino G, et al. "Is diet partly responsible for differences in COVID-19 death rates between and within countries?" *Clin Transl Allergy*. 2020; 10:16.

2-Bousquet J, Anto JM, Czarlewski W, et al. ARIA group. "Cabbage and fermented vegetables: from death rate heterogeneity in countries to candidates for mitigation strategies of severe COVID-19." *Allergy*. 2021; 76:735–750.

3-Bousquet J, Czarlewski W, Zuberbier T, et al. "Potential interplay between Nrf2, TRPA1, and TRPV1 in nutrients for the control of COVID-19." *Int Arch Allergy Immunol*. 2021; 10:1–15.

4-Parisi GF, Carota G, Castruccio Castracani C, et al. "Nutraceuticals in the prevention of viral infections, including COVID-19, among the pediatric population: a review of the literature." *Int J Mol Sci*. 2021; 22:2465.

5-Giovinazzo G, Gerardi C, Uberti-Foppa C, et al. "Can natural polyphenols help in reducing cytokine storm in COVID-19 patients?" *Molecules*. 2020; 25:5888.

6-Günalan E, Cebioglu I_K, Çonak Ö. "The popularity of the dietary supplements and functional foods in the coronavirus pandemic among the Google users in the USA, UK, Germany, Italy and France." *Complement Ther Med*. 2021; 58:102682.

7-Rastogi A, Bhansali A, Khare N, et al. Suri V, "Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study)." *Postgrad Med J*. 2020; postgradmedj-2020-139065.

8-Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study." *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020; 203:105751.

9-Giannini S, Passeri G, Tripepi G, et al. "Effectiveness of in-hospital cholecalciferol use on clinical outcomes in comorbid COVID-19 patients: a hypothesis-generating study." *Nutrients*. 2021; 13:219.

10-Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. "Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial." *JAMA*. 2021; 325:1053–1060.

11-Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, et al. "SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels." *PLoS One*. 2020; 15:e0239252.

12-Pereira M, Damascena AD, Galvão Azevedo LM, et al. "Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis." *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020; 1–9.

13-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:e0239799.

14-Alexander J, Tinkov A, Strand TA, et al. "Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19." *Nutrients*. 2020; 12:2358.

15-Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, et al. "COVID-19: poor outcomes in patients with zinc deficiency." *Int J Infect Dis*. 2020; 100:343–349.

16-Valizadeh H, Abdolmohammadi-Vahid S, Danshina S, et al. "Nanocurcumin therapy, a promising method in modulating inflammatory cytokines in COVID-19 patients." *Int Immunopharmacol*. 2020; 89(pt B):107088.

17-Saber-Moghaddam N, Salari S, Hejazi S, et al. "Oral nanocurcumin formulation efficacy in management of mild to moderate hospitalized coronavirus disease-19 patients: an open label non-randomized clinical trial." *Phytother Res*. 2021; Jan 3. Epub ahead of print.

18-Tahmasebi S, El-Esawi MA, Mahmoud ZH, et al. "Immuno-modulatory effects of nanocurcumin on Th17 cell responses in mild and severe COVID-19 patients." *J Cell Physiol*. 2021; 236:5325–5338.

19-Subedi L, Tchen S, Gaire BP, et al. "Adjunctive nutraceutical therapies for COVID-19." *Int J Mol Sci*. 2021; 22:1963.

20-Fisher KA, Tenforde MW, Feldstein LR, et al. "Community and close contact exposures associated with COVID-19 among symptomatic adults 18 years in 11 outpatient health care facilities" - United States, July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69:1258–1264.

21-Grijalva CG, Rolfes MA, Zhu Y, et al. "Transmission of SARS-CoV-2 infections in households - Tennessee and Wisconsin, April-September 2020." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Nov 6; 69:1631–1634.