



Traduzione dell'articolo

COVID-19 and Nutrition: from dietary prevention to nutritional therapy COVID-19 e Nutrizione: dalla prevenzione alimentare alla terapia nutrizionale

Samir Giuseppe Sukkar MD() & Matteo Bassetti MD (**)*

() Dietetics and Clinical Nutrition Unit, (**) Infectious Disease Clinic Genoa University.
Ospedale Policlinico San Martino di Genova IRCCS per la Oncologia e la Neurologia,
Genova Italy*

La malattia da coronavirus 2019 è un'infezione del tratto respiratorio causate dal coronavirus, forma virale strettamente correlata con il virus SARS.

L'attuale terapia di COVID-19 è esclusivamente di supporto e l'insufficienza respiratoria da sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) è la principale causa di morte. Le evidenze raccolte ad oggi suggeriscono che il sottogruppo di pazienti che presentano il quadro clinico più grave di COVID-19 e che necessitano ricovero in terapia intensiva potrebbe avere una "sindrome da tempesta citochinica" meglio definita come linfocitopenia emofagocitica secondaria (sHLH), caratterizzata da distress respiratorio acuto (ARDS) e shock settico, seguito da insufficienza multiorgano a causa di un eccesso di citochine indotto dalla risposta infiammatoria al virus [2]. L'età avanzata e le comorbilità in particolare cardiovascolare, diabetica, ipertensiva nonché oncologica sono fattori di aumentato rischio di mortalità.

Un punto cruciale è rappresentato dalla gestione dei pazienti a domicilio, che vanno trattati prima che si instauri la malattia vera e propria, ossia la polmonite interstiziale bilaterale associata alla "sindrome da tempesta citochinica e le complicanze tromboemboliche, che quasi sempre portano all'exitus.

In questo ambito la nutrizione gioca un ruolo importante sia dal punto di vista della **prevenzione dietetica** che dalla **terapia nutrizionale**.

Per quanto riguarda la prevenzione è importante l'aspetto preventivo nutrizionale e dello stile di vita.

Due aree devono essere essenzialmente ben caratterizzate per l'intervento preventivo.

Da un lato la malnutrizione, dall'altro il sovrappeso e l'obesità il controllo rigoroso degli aspetti metabolici nei soggetti con poli morbilità. In Italia, i dati dell'Istituto Superiore di Sanità hanno dimostrato percentuali più elevate di diabete e ipertensione rispetto ai dati cinesi e il diabete è presente nel 30,5% mentre l'ipertensione nel 74,7% nei pazienti deceduti.

1) PREVENZIONE

Gestione del rischio malnutrizionale.

La prevenzione, e la diagnosi e il trattamento della malnutrizione deve essere un punto cruciale nel prevenire le complicanze della COVID-19.

Un particolare riguardo dovrà essere dato ai soggetti anziani e ai pazienti neoplastici.

Attenzione va soprattutto all'identificazione del rischio e della presenza della malnutrizione.

Come sottolinea il recente documento della ESPEN il rischio nutrizionale potrà essere valutato dal medico di medicina generale a domicilio mediante

*Must criteria: see <https://www.bapen.org.uk/screening-andmust/must-calculator>.

O nel paziente ospedalizzato con **NRS-2002 criteria: <https://www.mdcalc.com/nutrition-riskscreening-2002-nrs-2002>.

Recentemente è stato introdotto dalle società internazionali di nutrizione clinica il GLIM (Global leadership initiative on malnutrition) che definisce la malnutrizione in funzione di almeno due criteri : fenotipico e eziologico.

Di seguito si riporta una tabella che identifica i fattori cosiddetti fenotipici ed eziologici.

Per quanto riguarda i fattori fenotipici un aspetto importante è il calo percentuale di peso e in particolare al calo maggiore del 5% o del 10% negli ultimi sei mesi, un indice di massa corporea minore di 20 in pazienti di età minore di 70 anni o di 22 se > di 70 anni, il calo di massa muscolare e di forza misurabile attraverso test funzionali.

<ol style="list-style-type: none"> 1) Perdita di peso (%): > 5% negli ultimi 6 mesi o > 10% oltre 6 mesi 2) Indice di massa corporea bassa (kg/m²): 20 se 70 anni o 22 se > 70 anni Asia: 18,5 se 70 anni o 20 se > 70 anni 3) Massa muscolare ridotta: Ridotta con tecniche di misurazione della composizione corporea convalidate 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Riduzione dell'assunzione o dell'assimilazione di cibo: 50% di ER >1 settimana o qualsiasi riduzione per > 2 settimane o qualsiasi condizione cronica dell'IG che abbia un impatto negativo sull'assimilazione o sull'assorbimento degli alimenti 2) <u>Inflammazione: Malattia acuta/lesione, o malattia cronica correlata</u>
---	---

I criteri eziologici invece sono dati dalla riduzione dell'apporto alimentare e dal grado di infiammazione. Dal punto di vista pratico in assenza di medico bisogna focalizzare l'attenzione sul calo di peso involontario, sul calo dell'appetito, sulla riduzione della forza e sulla modalità di marcia (velocità); sul verificare la capacità di alzarsi dalla posizione seduta, nella modalità di presa degli oggetti o sulla stretta di mano.

Questi segnali nel paziente anziano e nel paziente oncologico sono importanti per il care giver perché deve motivare il medico di medicina generale alla esecuzione di esami più specifici per verificare lo stato nutrizionale .

Un aspetto importante è dato dal riconoscimento della sarcopenia che oltre a correlarsi con le complicanze della malnutrizione può associarsi anche a maggiore rischio respiratorio e cardiovascolare.

Per evitare il rischio associato alla presenza di malnutrizione sarà importante effettuare una corretta dieta che consente di utilizzare proteine nobili o ricorrere ad integratori al fine di potenziare la massa muscolare e il rischio correlato con la sarcopenia.

La riabilitazione respiratoria sarà importante e dovrà essere aerobia.

Nella insufficienza polmonare cronica ostruttiva , è suggerita la combinazione di esercizi di resistenza a carico costante e di allenamento della forza ad intervalli. Quando possibile, si preferisce un allenamento fisico cardiovascolare di resistenza, generalmente in modalità aerobica, al 60-80% del massimo sforzo fisico tollerato o della frequenza cardiaca oppure fino al grado 4-8 di dispnea secondo la Scala Borg o lo score di fatica (moderato e grave). L'esercizio aerobico è un'attività fisica costante a sforzo moderato che tonifica i muscoli in generale e, aumentando le

richieste di ossigeno, rafforza il muscolo cardiaco e i muscoli respiratori. Ne fanno parte, per esempio, la marcia, il nuoto, andare in bicicletta e attività simili eseguite senza scatti, oppure gli esercizi ginnici che si eseguono in palestra senza affanno.

Gestione della polimorbilità metabolica e cardiovascolare

Per quanto riguarda invece l'area corrispondente alle polimorbilità è importante riuscire a mantenere controllato peso e pressione.

In questo caso la prevenzione dovrà essere dedicata soprattutto al controllo del peso, della glicemia e della pressione mediante corrette scelte alimentari.

Ulteriori fattori preventivi

L'utilizzo delle proteine di siero di latte come integratore è valido così come gli alimenti che contengono siero di latte quali la ricotta che rappresentano le proteine di scelta nel migliorare la sintesi proteica.

Le siero proteine di latte contengono anche Glutamina e cisteina che svolgono un ruolo antiossidante importante e antiinfettivo. L-glutamina e **cisteina** sono precursori del glutatione (tripeptide costituito da glicina, cisteina e glutamina) che svolge una importante azione antiossidante dell'interno del nucleo cellulare.

L'amminoacido **glutamina** ha poi una azione antiinfettiva in quanto rappresenta la principale fonte energetica enterocitaria e degli immunociti.

La L-glutamina è in grado infatti di incrementare numerosi parametri funzionali del sistema immunitario sia nel modello animale che nell'uomo.

Per quanto concerne l'arginina, in modelli sperimentali e in ambito clinico, la somministrazione di questo aminoacido migliora la clearance batterica e la funzione delle cellule T.

L'**arginina** è una delle principali fonti di azoto per la sintesi di NO in macrofagi, linfociti, leucociti nucleari polimorfici, epatociti, cellule endoteliali vascolari. Poiché le cellule Th regolano la produzione di varie citochine e la funzione delle cellule immunitarie, l'arginina è in grado di migliorare la risposta immunitaria derivante dalla proliferazione delle cellule Th, rafforzare la competenza delle cellule killer naturali e rafforzare l'attività dell'interleuchina-2 e del suo recettore.

La **vitamina liposolubile A**, di origine animale e i beta caroteni, precursori di origine vegetale, sono considerati antinfettivi ed è fondamentale un adeguato supporto di tale vitamina. In alcune forme virali quali il morbillo e le diarree virali nei bambini la deficienza di vitamina gioca un ruolo sfavorevole. La vitamina A inibisce la replicazione del morbillo e migliora risposte immunitarie innate.

La **vitamina E** è una vitamina liposolubile che ha un ruolo antiossidante. Il deficit di vitamina E è stato riscontrato intensificare il danno miocardico in corso di Coxsackie virus B3 (un virus a RNA).

La **vitamina D** è anche un importante ormone che svolge un ruolo importante dal punto di vista della maturazione delle cellule immunitarie e si associa a varie patologie virali ed è pertanto

importante l'esposizione al sole che consente la produzione di almeno 20.000 UI (in un soggetto di media età e a una latitudine mediterranea) piuttosto elevata rispetto al fabbisogno giornaliero che è di 800 unità internazionali. Recenti dati dimostrano una carenza importante di vitamina D nei soggetti affetti da COVID-19.

Gli **acidi grassi omega tre** hanno un ruolo molto importante nei processi antinfiammatori in particolare sono i precursori delle resolvine / protectine e delle prostaglandine/ leucotrieni antinfiammatori. Il **selenio** è un elemento traccia fondamentale nella difesa contro le malattie infettive e come antiossidante è un cofattore della glutation perossidasi così come **lo zinco** nella superossidodismutasi.

Infine il **ferro** può svolgere un effetto negativo in caso di sovraccarico e produce stress ossidativo ed è pertanto da suggerire la riduzione della carne rossa.

In pratica

Dal punto di vista pratico la vitamina A che è nel rosso dell'uovo e nei carotenidi di derivazione della frutta e verdura arancione, la vitamina C, ancora nella frutta acidula come arance e kiwi.

La fonte principale di omega -3 è il pesce ma i precursori (acido linolenico si trova nei frutti oleaginosi (noci, mandorle, pinoli, nocciole ecc) . Poi c'è la vitamina E che è un antiossidante delle membrane cellulari: e si ottiene dall'olio extravergine di oliva,

Gli amminoacidi essenziali per la difesa immunitaria: glutamina, cisteina e arginina. «il primo si trova negli alimenti animali, in particolare nel latte ma anche nei pesci, pollo, tacchino, cavoli crudi e barbabietole, ed è un elemento essenziale per la convalescenza dopo le infezioni. La cisteina si trova negli alimenti animali, (latte, uova, pesci), nelle noci, nelle mandorle e nel sesamo. Infine l'arginina è contenuta in alimenti animali ma e anche nelle cipolle, nelle lenticchie e nei fagioli, nelle banane . Come già detto sono importantissimi i frutti oleaginosi (noci , nocciole mandorle , pinoli) che contengono oltre ai precursori degli omega tre anche zinco e selenio.

2) TERAPIA NUTRIZIONALE IN PRESENZA DI MALATTIA

Nel paziente malnutrito laddove l'alimentazione spontanea non sia sufficiente bisognerà considerare i supplementi orali dovranno essere utilizzati e devono prevedere almeno 400 kcal al giorno e 30 g di proteine ad alto contenuto in aminoacidi essenziali e soprattutto in leucina , che si associa a stimolazione della massa muscolare . Nel caso si debba scegliere l'utilizzo di ONS le proteine da supplementare dovranno essere preferibilmente sieroproteine di latte per la loro azione anabolica. Di fatto le proteine di siero di latte rappresentano una fonte proteica di alto livello biologico e in più caratterizzate da costituenti immunostimolanti associati a un'ampia varietà di funzioni bioattive ed in particolare anti infettive.

Le siero proteine di latte e inoltre hanno la capacità di favorire la sintesi di glutatione (fondamentale antiossidante intranucleare) grazie all'elevato contenuto in **glutammina e cisteina**. La supplementazione con siero proteine di latte, associata al rapido transito gastrico e all'assorbimento duodenale, produce un incremento della sintesi proteica più elevata rispetto ad altre fonti aminoacidiche. Per tale motivo le siero proteine di latte vengono utilizzate per antagonizzare la sarcopenia del soggetto anziano. In corso di malattie infettive virali (epatite C e l'HIV)è interessante osservare che la somministrazione di siero proteine di latte ha determinato un'efficacia inibitoria sulla infezione virale in relazione probabilmente il contenuto di lattoferrina. Nell'HIV virus a RNA La supplementazione di siero ha aumentato significativamente la sintesi di glutatione (GSH) nonché la performance muscolare.

La **nutrizione artificiale** dovrà essere usata nel soggetto che non è in grado di alimentarsi se portatore di CPAP e in rianimazione.
La via preferita è quella enterale.

I pazienti obesi e sovrappeso dovranno ridurre il peso, i pazienti diabetici dovranno essere rigorosamente controllati dal punto di vista del controllo della glicemia soprattutto laddove, in corso di iniziale sintomatologia legata alla malattia Covid-19 lo stress e l'infezione si associno a iperglicemia.

Il diabete e l'ipertensione hanno, come denominatore comune minore, alti livelli di mieloperossidasi plasmatica (MPO) che potrebbero essere collegati a iperattivazione fagocitaria polmonare e HLH.

La polmonite interstiziale provoca una significativa ipossiemia associata ad un aumento della glicolisi aerobica (effetto Warburg), acidosi intracellulare e aumento del ROS.

L'iperattivazione dei macrofagi, legata all'effetto Warburg, con il reclutamento di monociti, neutrofili e piastrine dal sangue circolante svolge anche un ruolo cruciale trombo-infiammatorio, (come recentemente suggerito in COVID-19), formando trappole extracellulari neutrofili (NET) formazione e aggregati piastrinici monociti che potrebbero essere responsabili del DIC.

Da un punto di vista terapeutico, ipoteticamente, la riduzione della biodisponibilità del glucosio attraverso la dieta chetogenica, potrebbe rappresentare un possibile strumento metabolico per ridurre l'effetto warburgh dei macrofagi, neutrofili e monociti maturati dal sangue, inibizione della produzione di IFN di tipo I (per lattato) e replicazione virale (per effetto antiglicolitico).

A tale riguardo è stato sviluppato presso l'IRCCS San Martino di Genova un protocollo clinico aperto che prevede l'utilizzo di una dieta Ketogenica o di una nutrizione parenterale antiinfiammatoria che riduca l'effetto Warburg dei macrofagi e la sintesi virale, mediante effetto antiglicolitico, sulla evoluzione verso l'ARDS di soggetti con COVID-19 rispetto ad una dieta routinaria in pazienti affetti da COVID-19 in fase di media gravità e ricoverati.

Attualmente, in attesa di ottenere risultati su questa ipotesi di utilizzo della dieta chetogenica, una dieta a ridotto contenuto di carboidrati dovrà essere sempre attivata in caso di sintomi iniziali. Nel momento in cui si abbia un peggioramento della situazione respiratoria dovrà essere portata il rapporto calorie di lipidi/ glucidi a 50/50 al fine di ridurre il consumo di ossigeno e ridurre la produzione di anidride carbonica.

È importante poi che nei guariti si tenga conto del lungo periodo di inattività e di astenia che consegue alla perdita di massa muscolare e della funzione muscolare.

In questi pazienti una spiccata attenzione alla riabilitazione funzionale motoria e respiratoria associata a un buon supporto di proteine ad alto contenuto di aminoacidi essenziali deve essere valutata nel lungo periodo.

In conclusione la prevenzione del COVID-19 è basata sul miglioramento della forza e della massa muscolare nel soggetto sottopeso e sul controllo del peso e della pressione del soggetto in sovrappeso, stretto controllo della glicemia in caso di malattia diabetica e infine dalla correzione delle carenze vitaminiche e minerali presenti nella maggior parte della popolazione over 50.

Lo stile di vita dovrà essere improntato sulla lotta alla sarcopenia comune al soggetto malnutrito ma anche al controllo del paziente obeso e cardiopatico. Una buona esposizione al sole e attività fisica aerobia e costante è fondamentale per mantenere alte le difese.

- 1) Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 Mar 11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3) [Epub ahead of print].
- 2) Barazzoni R et al., ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection, *Clinical Nutrition*, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
- 3) Cederholm T, Barazzoni R, Austin P et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017;36: 49 -64.
- 4) Lei Zhang & Yunhui Liu Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review *J Med Virol*. 2020;92:479–490.
- 5) Sukkar SG, Iorio E. Whey proteins. Overview of clinical trials. *Progr Nutr* [Internet]. 2011 Sep.1 [cited 2020 Apr.22];13(1suppl):35-4. Available from: <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/progressinnutrition/article/view/1341>
- 6) Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, et al. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med* 2020 Feb 26. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05967-x> [Epub ahead of print].
- 7) Sukkar SG & Bassetti M: Hyperglycemia And Covid-19 Cytokine Storm Syndrome: Is There An Immunosuppressive Role Of Ketogenic Nutrition? Submitted to *Nutrition*.