

Quale alimentazione adottare durante l'isolamento per il coronavirus Covid-19?

Gli integratori alimentari possono essere utili?

di Anthony Berthou

L'alimentazione è il nucleo centrale della regolazione del sistema immunitario. Essa modula la nostra capacità ottimale di difenderci, né troppo né troppo poco, secondo quattro meccanismi principali:

- **Un buon microbiota intestinale** regola positivamente l'immunità.
- **Un buono stato nutrizionale** permette alle cellule del sistema immunitario di funzionare in maniera ottimale, e persino di rafforzarne specificamente l'azione con integratori mirati.
- **Un sistema immunitario equilibrato** tollera le proteine, anche se all'occorrenza sviluppa infiammazioni croniche o ipersensibilità alimentari.
- **Una debole contaminazione** da xenobiotici preserva il sistema immunitario (1,2).

Quale importanza hanno la risposta immunitaria e il controllo dell'infiammazione nella prevenzione del Covid-19?

La reazione infiammatoria è un meccanismo indispensabile per la vita. Può avere un'origine infettiva, ma anche conseguente a un'ustione, una ferita o un'aggressione chimica. Nel caso di un'infezione, l'obiettivo è sicuramente uccidere gli agenti infettivi e tornare al più presto a uno stato di salute. Per riuscirci, il corpo utilizza in modo straordinario il proprio sistema immunitario. Le cellule che lo costituiscono danno prova di una reattività, di una complessità, di una capacità di comunicazione e finezza di regolazione difficilmente perfettibili, per fortuna, perché il nostro sistema immunitario si confronta con una doppia sfida che definiamo vitale: ci deve difendere da tutti gli agenti patogeni (virus, come nel caso del coronavirus, batteri, parassiti e funghi) lasciando integri il microbiota intestinale, le proteine degli alimenti che consumiamo ogni giorno ma anche e soprattutto le proteine che costituiscono l'organismo. Ha quindi l'importante responsabilità di mediare continuamente fra la capacità di difesa, con il rischio di soffrire di una malattia infettiva, e quella di tolleranza, per evitare un'allergia contro la proteina estranea (alimentare o ambientale) o una patologia autoimmune. **Senza un efficiente sistema immunitario non si ha vita, ma senza infiammazione, non si ha immunità.**

In sintesi, è importante capire che disponiamo di due sistemi immunitari: l'immunità innata e quella acquisita, o adattativa. La risposta immunitaria innata è rapida (qualche ora), non specifica e allerta al bisogno il sistema immunitario adattativo. La risposta immunitaria adattativa richiede invece del tempo (molti giorni), ma è specifica. **Nel caso dell'infezione da Covid-19, la risposta immunitaria**

implicata è essenzialmente quella adattativa, come riassunto in un articolo pubblicato su *Nature medicine* il 16 marzo scorso (3).

Il sistema che permette alle cellule immunitarie di specializzarsi e di amplificare il meccanismo di difesa dipende dal fine controllo dell'infiammazione. Il coordinamento è reso possibile dalla secrezione di messaggeri del sistema immunitario: le **citochine**. Alcune di esse sono dette pro-infiammatorie, mentre altre attenuano la reazione per evitare che il sistema collassi. Il principio stesso della modalità d'azione delle cellule del sistema immunitario si fonda sulla produzione di radicali liberi (molecole all'origine dello stress ossidativo) per uccidere l'agente patogeno (4). Alcune cellule producono un forte stress ossidativo, specialmente attraverso il perossido di idrogeno (H₂O₂) (5). In periodi di infezioni, i radicali liberi permettono ai mitocondri di adattarsi e stimolare la proliferazione e la differenziazione dei linfociti T (6,7). Il controllo dell'infiammazione è quindi essenziale: senza di essa moriamo per mancanza di difese dagli agenti patogeni. In eccesso di infiammazione, invece, moriamo di "tempesta citochinica", espressione usata per descrivere il meccanismo di iperproduzione di citochine (8). Questo vale per l'infezione da Covid-19 e per altre patologie virali, come l'influenza spagnola o l'H5N1. Secondo uno studio pubblicato su *The Lancet* il 13 marzo, il virus provoca un'attivazione eccessiva del sistema immunitario (in particolare dei linfociti) che dà origine a una massiccia produzione di citochine (in particolare IL-2, IL-7, TNF-alfa ma soprattutto IL-6) (9). Il sistema va in tilt, l'infiammazione raggiunge i tessuti e può arrivare a provocare la morte. Le lesioni polmonari acute in realtà possono dipendere dalla tempesta di citochine che durante l'infezione provoca un afflusso massiccio di leucociti nei polmoni. Esso dà origine a una fibrosi e persino a una sindrome di distress respiratorio acuto (SDRA). Anche i reni possono essere coinvolti dalla tempesta citochinica. Uno studio condotto su 150 pazienti cinesi considera l'aumento della citochina IL-6 come marcatore predittivo di decesso (10). Uno dei farmaci sperimentati in Cina, il tocilizumab, permette di bloccare i recettori di questa citochina. Fra le maggiori problematiche vi è quella legata all'uso di farmaci antinfiammatori, che, se somministrati all'inizio dell'infezione, possono ostacolare il funzionamento del sistema immunitario. Quando è presente la tempesta di citochine, a volte essi non sono sufficienti a bloccarla. Qui ci troviamo davanti a una situazione caratteristica, che non mi stanco di ripetere: **ricordiamoci che l'immunità cellulo-mediata si fonda sul principio dell'omeostasi**. Senza infiammazione non possiamo né andare avanti né difenderci dalle aggressioni esterne. Se però l'infiammazione diventa sistemica, perenne e non controllabile, inizia il disadattamento e di lì la patologia che, nel caso del Covid-19, può anche uccidere. **Nella lotta contro il coronavirus, quindi, tutto sta nel controllare la cascata infiammatoria legata all'iperproduzione di citochine, prima di tutte quelle del virus stesso.**

È avvincente capire che l'immunità è fondata sulla capacità di iniziare, sostenere e controllare uno squilibrio biologico, anche se purtroppo in questo caso imprime conseguenze terribili. Avvincente

perché questa situazione illustra perfettamente ciò che sta accadendo nella sanità occidentale. **Lo stile di vita individuale “occidentale” e l’ambiente che abbiamo creato collettivamente generano un’inflammatione sistemica permanente, dannosa, a basso rumore (o basso grado), che spiega la grande maggioranza, se non totalità, di malattie cosiddette della civilizzazione.** Non è necessario pensare che il responsabile delle complicanze dell’infezione da Covid-19 sia il nostro modo di vivere. Siamo davanti a una situazione acuta, come è sempre avvenuto e avviene ancora regolarmente. Tuttavia, anche se non disponiamo ancora di dati per oggettivare un legame fra i rischi di complicanze e infiammazione di basso grado, è evidente che lo stato biologico nel quale ci troviamo **nel momento dell’infezione** ha un ruolo significativo nel modo in cui il sistema immunitario riesce a farvi fronte. **Le persone più a rischio sono proprio quelle che, indipendentemente dall’età, soffrono di infiammazione cronica, diabete, malattie cardiovascolari, insufficienza renale, tumori o malattie autoimmuni. Tutte queste patologia sono associate a un’inflammatione di basso grado. Altri fattori che vi contribuiscono sono l’età, il tabagismo e la sedentarietà.**

Perché alcune persone sono più a rischio di complicanze?

I ricercatori iniziano a proporre alcune ipotesi. Particolarmente interessante, in questo senso, è uno studio comparso su *The Lancet* l’11 marzo (11). Secondo gli autori, chi soffre di diabete o di ipertensione arteriosa sarebbe a rischio maggiore a causa... delle terapie che fa. Lo studio dimostra che in queste persone il coronavirus si lega prima di tutto ai recettori polmonari, penetrando così più facilmente nell’organismo. Alcune delle terapie usate (inibitori dell’enzima di conversione dell’angiotensina II o ACE2) agiscono proprio su questi recettori per diminuire l’inflammatione. L’uso cronico di farmaci provoca un meccanismo ben noto nel mondo della medicina convenzionale: la modificazione della sensibilità dei recettori. I ricercatori dello studio pubblicato da *The Lancet* precisano tuttavia che altri trattamenti, basati sul blocco dei canali del calcio, non avrebbero tali effetti secondari. L’aumento dei rischi di complicanze in seguito all’assunzione di antinfiammatori non steroidei come l’ibuprofene, soprattutto nei giovani, potrebbe essere legato alla modificazione della capacità di regolazione dell’inflammatione durante l’infezione. Analogamente, a febbraio una equipe di ricercatori ha precisato chiaramente che non sono consigliabili i corticosteroidi in caso di infezione da Covid-19 (12). Notiamo anche che nei pazienti affetti da Covid-19 si potrebbero presentare danni epatici dovuti alla specifica aggressione di queste cellule da parte del virus e tramite ACE2 (13). Il fegato è d’altronde sempre più considerato come potenziale organo target (14) ed emergono gli stretti legami con il microbiota intestinale (vedi parte dedicata di questo articolo). Il 10 % circa dei pazienti affetti da Covid-19 soffre in effetti di disturbi intestinali, in particolare diarrea. Molti autori indicano che i recettori dell’ACE2 sono situati essenzialmente a livello dell’epitelio intestinale (15), quindi il coronavirus potrebbe interagire con il microbiota intestinale (16). Anche i

polmoni possiedono un proprio microbiota e non sono attualmente ben noti i legami fra i due organi. Tuttavia le persone che soffrono di infezioni respiratorie presentano generalmente disturbi intestinali. È stato dimostrato, nel caso dell'influenza, che la modulazione del microbiota intestinale può ridurre la polmonite e invertire alcuni effetti secondari degli antibiotici allo scopo di evitare la replicazione precoce del virus nell'epitelio polmonare (17). La Commissione nazionale cinese della salute, sin dalle quinte linee guida (18), avrebbe proposto il ricorso ai probiotici nei pazienti colpiti da infezione severa da Covid-19. È quindi più che probabile che la qualità del microbiota giochi un ruolo essenziale nella risposta immunitaria. Desidero qui dare alcuni consigli relativi a questo argomento.

In questa situazione si evidenziano due punti importanti:

1. **È essenziale disporre di un sistema ottimale di controllo antiossidante per lottare efficacemente contro l'infezione (19-23).** In realtà, è stato riportato un calo delle difese antiossidanti in numerosi individui soggetti a infezioni virali come l'influenza, l'HIV o le epatiti (21). Bisogna pertanto lasciare che lo stress ossidativo inizi per far funzionare al meglio il sistema immunitario, senza che generi una risposta eccessiva inadeguata, ed evitare l'uso di antinfiammatori senza parere medico. **Tutti i fattori di rischio di complicanze iatrogene del Covid-19 sono attualmente associati a una soppressione dell'infiammazione iniziata dal virus.**
2. **Se il cambiamento immediato del proprio stile di vita non rappresenta una soluzione di guarigione da una situazione acuta importante come l'infezione da Covid-19, non rimane altro che godere dei benefici dell'adozione di un modo di vivere in grado di controllare l'infiammazione. In realtà si tratta della prima maniera su cui far leva per diventare immediatamente protagonisti, che vi può aiutare a prevenire e lottare meglio contro l'infezione. Lo stile di vita, infatti, ha una forte influenza sulla regolazione dell'infiammazione di basso grado, soprattutto attraverso la gestione delle emozioni (fra cui lo stress), il sonno, l'attività fisica, l'inquinamento e, naturalmente, l'alimentazione (24-31).**

Al di là dell'attuale problematica infettiva, l'infiammazione di basso grado spiega gran parte dell'emergenza di patologie come l'obesità, il diabete, le malattie cardiovascolari, autoimmuni, oncologiche, neurodegenerative o infiammatorie croniche. Per la prima volta, uno studio di coorte condotto su quasi 3,7 milioni di persone del Regno Unito, pubblicato da *The Lancet Diabetes* nel 2018, ha messo in evidenza che il modo di vivere occidentale è all'origine della possibile diminuzione dell'aspettativa di vita delle generazioni future (32). Un altro articolo, comparso su *Cell metabolism* nel novembre 2019, riassume molto bene le conseguenze di

un'alimentazione inadeguata sull'infiammazione di basso grado e sull'immunità (33). **Controllare positivamente l'infiammazione è il lavoro di tutta una vita o, più precisamente, il frutto dei comportamenti di tutta una vita.** Spiegherò qui le soluzioni nutrizionali che vi consiglio vivamente in un contesto di urgenza come quello associato al Covid-19. Il numero di decessi lo rende sicuramente drammatico, eppure possiamo considerare la situazione come se fosse un'opportunità per porci la domanda: che impatto hanno le nostre scelte di vita sulla nostra salute? Sicuramente la pensate come me, sta accelerando il cambiamento della coscienza collettiva, emergono nuove aspettative, il bicchiere è mezzo pieno, e l'alimentazione merita di assumere un posto centrale.

I consigli che condivido qui con voi sono semplicemente il frutto della mia esperienza. È più di una settimana che lavoro alla compilazione di tutti i dati per farvene partecipi. Se leggete tutto l'articolo, vedete che sono citate centinaia di pubblicazioni, comprese le più recenti. Avrei potuto proporvi un concerto a domicilio, ma sono sicuro che non sarebbe stato un regalo! Bando agli scherzi, scrivere questo articolo è il mio modo di aggiungere un mattone all'edificio e spero con tutto il cuore che i miei consigli vi siano utili in un momento in cui (ri)focalizzare l'umanità al centro delle priorità è essenziale.

Vi propongo due livelli di lettura. Una prima parte, sintetica e pratica, se desiderate sapere le cose fondamentali e una seconda, più documentata, per i più curiosi. Buona lettura e... prendetevi cura di voi stessi e di chi vi sta vicino!

Non cadete nella trappola della pillola miracolosa

Proprio come è successo con la carta igienica, anche gli integratori alimentari sono diventati di moda. A chi fa comodo questa infatuazione? A giudicare dalle interruzioni di scorte della maggior parte dei laboratori e dai messaggi che vendono paura sotto la maschera di argomenti pseudoscientifici, soprattutto alle vendite di integratori alimentari. Una delle lezioni che ci insegna la situazione attuale è: qual è il vero posto degli integratori? Non metto in dubbio il possibile interesse di una terapia a base di queste sostanze in un contesto infettivo, sono il primo a essere convinto dell'importanza di alcuni micronutrienti e vorrei darvi qualche suggerimento. Tuttavia, perché tuffarsi sulla vitamina C quando si continuano a mangiare prodotti ultra trasformati, come biscotti secchi, pizze surgelate, coca e Pringles? Sto provocando, è chiaro, ma non dimentichiamo che **lo scopo di un integratore alimentare non è quello di aggiungere principi fondamentali a un'alimentazione rispettosa della salute e cioè semplice, locale, di stagione e di origine biologica o controllata. Ogni giorno lo si scopre un po' di più: la sinergia d'azione fra i vari micronutrienti e il rispetto dell'integrità della matrice alimentare sono fattori almeno altrettanto importanti, se non più, dei micronutrienti stessi.** Vi potrei anche parlare a

lungo di quell'argomento affascinante che è l'epigenetica, ma lo farò un'altra volta! Il mio consiglio è quindi di non cadere nella trappola della pillola miracolosa, soprattutto se è sottilmente manipolata da interessi economici. Tutti reagiamo pressoché nello stesso modo: davanti a una minaccia, cerchiamo tutte le soluzioni possibili per affrontarla. Nel caso del Covid-19 gli integratori alimentari fanno parte dell'arsenale di strumenti a nostra disposizione ed è più facile ordinarli su Internet se si è in isolamento. Così facendo ci rassicuriamo e tranquillizziamo. Sì, però gli integratori non devono essere la priorità nutrizionale: la qualità di ciò che mettiamo nel piatto tutti i giorni è più importante.

In questo articolo vi propongo la mia scelta di integratori, con i link associati. Ho esitato a fare questa proposta, di solito mi rifiuto ma, in questa situazione lo faccio per orientarvi in quella giungla che è Internet. Ci tengo a precisare che non possiedo alcun laboratorio, né azioni e non ho alcun interesse a vendere qualcosa: penso che non si possa essere giudici e imputati, soprattutto in una situazione come questa.

I prodotti scelti sono dei seguenti laboratori: Dietanat, Dr Wolz, Energetica Natura, Effinov, Nutrixial, Phyto Prevent, Pileje, Propolia, Sunday Natural, Thérascience. Ho scelto anche di indicare in gran parte dei casi solo due o tre laboratori per ridurre la selezione. Le mie scelte sono motivate dalla mia esperienza, dalla quantità di principi attivi presenti nel prodotto, dalla loro biodisponibilità, dagli additivi contenuti e dal prezzo.

Quale alimentazione quotidiana è bene adottare?

La priorità è sicuramente mantenere sempre un'alimentazione equilibrata, indipendentemente dall'isolamento. Nei negozi si trova di tutto, quindi è possibile mangiare di tutto. Quando leggerete i 10 punti chiave forse penserete che in conclusione sono sempre gli stessi e avete sostanzialmente ragione. I miei consigli hanno in realtà lo scopo di controllare positivamente l'infiammazione di basso grado, e sono quindi ancor più preziosi in un periodo come questo. Non li ho scritti a caso, ma rappresentano la sintesi di tutto quello che dirò più avanti. Ogni alimento proposto dovrebbe servire a ottimizzare l'immunità.

I 10 punti chiave per l'immunità

1. Coccolate sempre il vostro microbiota intestinale

In realtà è questa la priorità delle priorità. Il microbiota ha un ruolo essenziale nella maturazione del sistema immunitario e nella regolazione dell'infiammazione. Numerosi studi recenti mettono in luce un possibile legame fra alcuni recettori del Covid-19 presenti a livello dell'epitelio polmonare ma anche intestinale.

2. Privilegiate una dieta prevalentemente a base di verdure, più ricca possibile di antiossidanti.

Gli antiossidanti sono essenziali per prendersi cura del microbiota intestinale e controllare lo stress ossidativo e quindi l'infiammazione. Il modello mediterraneo resta più che mai quello di riferimento. Il consumo di carne rossa, invece, va limitato a favore di quello delle uova, pesce e carne bianca, comunque moderato per motivi nutrizionali e ambientali. Attenzione: carne non significa proteine. In effetti è essenziale mantenere un giusto apporto proteico perché tutto il sistema immunitario si fonda su di esse (come pure le cellule immunitarie, gli anticorpi e le citochine).

3. Privilegiate gli alimenti a basso carico glicemico

Il carico glicemico permette di quantificare le variazioni del tasso di zucchero (o glicemia) nel sangue. Un'alimentazione a basso carico glicemico è uno dei pilastri della dieta della salute, prima di tutto perché limita la secrezione cronica di insulina che favorisce una infiammazione dannosa e aiuta a tenere sotto controllo il peso durante il periodo di isolamento.

4. Preferite la cottura al vapore

È il metodo migliore per conservare le vitamine e gli antiossidanti contenuti negli alimenti. La rosolatura o l'imbrunimento, invece, che scatenano la reazione di Maillard, favoriscono lo stress ossidativo. Quindi meno un cibo è dorato dalla cottura, meglio è!

5. Date più spazio ai grassi di qualità, in particolare agli omega 3

Gli omega 3 permettono di controllare bene l'infiammazione e di prendersi cura del proprio microbiota intestinale, al contrario degli omega 6. Essi hanno anche un ruolo positivo sull'immunità.

6. Privilegiate un'alimentazione di origine biologica e senza contaminanti

I contaminanti, in particolare i pesticidi e altri biocidi, sono noti per essere composti "immunotossici", cioè che alterano il funzionamento dell'immunità.

7. Il digiuno intermittente, sì e no

Se praticate già il digiuno intermittente e non siete dimagriti da molti mesi, è un'abitudine molto adatta a controllare meglio l'infiammazione e sostenere l'immunità. Altrimenti vi sconsiglio di iniziare da soli (senza il supporto di un professionista esperto) in questo particolare periodo un cambiamento del genere.

8. Che pensare della dieta chetogenica?

A questo proposito, i pareri sono discordanti. Alcuni fattori sembrano positivi per l'immunità, altri meno. Se seguite una dieta chetogenica da molti mesi e non avete notato alcuna alterazione della vostra salute, perdita di peso, riduzione della muscolatura e calo di vitalità, non c'è alcun motivo per non continuare. Altrimenti, se non avete ancora iniziato questa dieta, sconsiglio di cominciare o continuarla nelle attuali condizioni.

9. Alcol, più che mai con moderazione

Come si può ben capire, un consumo eccessivo di alcol, soprattutto se cronico, altera il funzionamento del sistema immunitario. Un consumo moderato (1-2 bicchieri di vino rosso al giorno) sembra invece che, pur non avendo effetti benefici, almeno non pregiudichi l'immunità, tranne che in caso di infezione, nelle persone anziane e/o con sistema immunitario compromesso.

10. Prendetevi cura dell'igiene di vita

- **Il sonno** è uno dei pilastri dell'immunità e quindi gli va data la priorità, soprattutto in questo periodo di isolamento in cui è più facile perdere i ritmi abituali, o andare a dormire più tardi dopo aver guardato la televisione (o meglio ancora letto un libro).
- **L'attività fisica?** Bella domanda. È evidente che praticare attività fisica dà benefici al sistema immunitario. Ma bisogna adattarsi all'isolamento. Sono consigliati 20-30 minuti al giorno di esercizi adattati al vostro stato fisico, con variazioni di intensità, possibilmente in luogo ben ventilato, in giardino o su un balcone.
- **La meditazione.** Questo consiglio è più o meno osservabile in questo contesto particolare e secondo la situazione di ciascuno. Tuttavia è accertato che lo stress psicologico altera l'immunità mentre le pratiche come la meditazione o i pensieri positivi la rafforzano.
- **Il tabacco.** Se potete, è il momento buono per smettere di fumare, perché è un fattore di rischio dei disturbi respiratori.

Per quanto riguarda la disponibilità di alimenti durante questo periodo di isolamento, non manca nulla. Forse si potrebbe essere preoccupati di non trovare nelle prossime settimane frutta e verdura,

data la mancanza di manodopera per la raccolta (qui torniamo alla questione di fondo sulla gestione della catena alimentare, ma è un'altra cosa). In questo caso i surgelati potrebbero essere la soluzione ottimale. Ecco qualche altro semplice consiglio per quando tornate a casa da fuori:

- Se possibile lasciate i generi alimentari in un'altra stanza (garage, lavanderia) almeno un giorno e non appoggiate la borsa su un tavolo o piano di lavoro.
- Tenete in ammollo frutta e verdura in acqua e aceto.
- Pulite gli imballaggi che disponete in credenza o frigo (con acqua e aceto)
- Continuate a bandire i prodotti trasformati, soprattutto biscotti e dolci: è il metodo migliore per non farvi tentare quando l'isolamento vi annoia...

In pratica, cosa mangiare?

Mangiate cibi grezzi (non trasformati), eliminate i prodotti ultratrasformati e i cereali raffinati (pasta, riso e pane bianco).

Masticate a lungo, soprattutto i prodotti animali.

Privilegiate i vegetali prebiotici e variate l'alimentazione. Gli scienziati sono tutti d'accordo nel consigliare di privilegiare gli alimenti prebiotici per prendersi cura del proprio microbiota. Frutta, verdura e cereali integrali rappresentano la principale fonte, grazie alla loro ricchezza di fibre fermentescibili. Gli alimenti che ne contengono di più sono le banane, i carciofi, l'aglio, le cipolle, i topinambur, la zucca, i porri, gli asparagi, la scorzanera, le foglie di cicoria e la segale integrale.

Consumate alimenti ricchi di polifenoli, flavonoidi e quercetina: cipolle (soprattutto rosse e possibilmente crude, secondo la tolleranza), aglio (di preferenza crudo o marinato/conservato in olio), capperi, cavoli (fra cui i broccoli), porri, spinaci, mele, frutti di bosco (more, mirtilli, fragole ecc.), agrumi, tè verde bio, cioccolato fondente (min 70 % cacao, meglio se 85 %), caffè (2-3 al massimo al giorno), zenzero, curcuma (con olio).

Preferite frutta e verdura più fresca possibile e di stagione, cruda secondo la tolleranza individuale o cotta al vapore (non far dorare il cibo). Spremete sopra del succo di limone.

Preferite frutta e verdura surgelata a quella in scatola o a prodotti meno freschi.

Prendete in considerazione gli alimenti lattefermentati: verdure, kefir, komboucha, pane al lievito madre 100 % a lunga lievitazione ecc. La quantità da consumare va adattata alla propria sensibilità intestinale.

Gli alimenti contenenti amido resistente sono interessanti: cereali interi in chicchi, grano saraceno, legumi, riso cotto consumato freddo.

Tenete in ammollo i legumi (comprese le lenticchie) almeno 12 ore prima di cuocerli e cuoceteli bene.

Se soffrite di disturbi digestivi, di una malattia autoimmune o di un'inflammazione cronica evitate le patate, i pomodori, le melanzane, i peperoni, le arachidi e gli anacardi. Secondo la vostra personale situazione, cercate di ridurre, se non eliminare del tutto i prodotti a base di glutine e i latticini animali.

Privilegiate i grassi di alta qualità: almeno **due cucchiai al giorno di olio di colza vergine di prima spremitura a freddo** conservato in frigo (al massimo per tre mesi) crudo per condire, **1-2 cucchi ai giorno di olio extravergine d'oliva, pesci grassi piccoli**, anche in scatola due volte alla settimana (alici, sgombro, sardine), **noci, mandorle e nocciole** tutti i giorni (almeno 60 g di cui 30 g di noci), **uova** di filiera bio se non avete un pollaio (l'ideale sarebbe 1-2 uova alla coque o bazzotte a colazione). È importante che gli alimenti ricchi di omega 3, e soprattutto gli integratori, siano soggetti meno possibile a ossidazione, altrimenti rischia di aumentare molto lo stress ossidativo. V. .

Limitate il consumo di carne rossa (e non di proteine), soprattutto se proveniente da allevamenti intensivi, e preferite carne bianca, pesce e uova. Privilegiate le filiere corte in cui gli animali siano stati nutriti con fieno, al pascolo o nella filiera bio. Cercate di mantenere un certo consumo di prodotti animali o di assumere integratori a base di zinco.

Optate per un'alimentazione contenente meno contaminanti chimici possibile: di origine biologica o biodinamica, senza edulcoranti e additivi (soprattutto la carbossimetilcellulosa E 466 e il polisorbato 80 E433). L'alimentazione grezza e locale ha senso più che mai in questa situazione. Evitate i prodotti cosmetici contenenti biossido di titanio E171, le plastiche contenenti bisfenoli o ftalati. Utilizzate padelle e casseruole in acciaio inox, e non Teflon, specialmente se rigate, né alluminio.

Limitate (se possibile) di ricorrere ad antibiotici e soprattutto ad antinfiammatori: chiedete consiglio al vostro medico. Se siete diabetici, cardiopatici e se siete sotto terapia per ipertensione arteriosa, chiedete al vostro medico se potete cambiare terapia.

Integratori alimentari: quali prendere? Come? In che situazioni?

Vi propongo qui una sintesi realizzata a partire dall'insieme dei dati sviluppati in tutte le parti di questo articolo. È frutto di un lungo lavoro di analisi della letteratura scientifica e di studio del mercato degli integratori alimentari che rispondono ai più esigenti criteri di qualità. Ci tengo a rimarcare che non ho alcun interesse personale nel promuovere questi prodotti.

I tre prodotti che consiglio a tutti come prevenzione (soprattutto a chi ha più di 60 anni), sono per ordine di priorità:

1. Vitamina D

È innegabile che la vitamina D sia la vitamina più importante per ottimizzare il funzionamento del sistema immunitario, in particolare nel periodo in cui si esce dall'inverno. Gli studi e le meta-analisi che hanno dimostrato le sue qualità sono numerosi e affidabili. In pratica:

- Per migliorare la risposta immunitaria, consiglio un apporto quotidiano di 1000-3000 UI al giorno (da assumere preferibilmente di sera): è più efficace di una dose più alta presa in un'unica fiala. L'ideale sarebbe conoscerne prima il proprio valore in modo da adattare la posologia.
- Se, dopo aver fatto le analisi del sangue, sapete di esserne carenti, se siete positivi al tampone o avete più di 60 anni, consiglio piuttosto una dose giornaliera di 75 UI per kg di peso.
- Nei bambini da 1 a 5 anni: 400 UI al giorno. Non sono stati dimostrati effetti benefici superiori con dosi forti (2000 UI rispetto a 400 UI).
- Esempio di prodotti: D-Nat 1000 (Thérascience) o Vitamine D3 1000 UI (Sunday Natural).

2. Zinco

Come la vitamina D è la vitamina d'elezione per il sistema immunitario, così lo è lo zinco come minerale. In pratica:

- Sarebbe preferibile eseguire le analisi del sangue per stabilire il proprio livello di zinco (zinco eritrocitario)
- Per quanto riguarda la sua importanza dal punto di vista immunitario, se siete a rischio, vegani o vegetariani, se avete più di 60 anni e persino come prevenzione consiglio da 10 a 15 mg di bisglicinato di zinco. Attenzione agli eccessi che possono essere deleteri. Non superare questa dose senza parere professionale.
- Esempio di prodotti: Zinc chélaté (Nutrixéal) o Zinc bio (Sunday Natural).
- Per saperne di più sullo zinco.

3. Vitamina C

I benefici preventivi della vitamina C valgono soprattutto per le persone carenti di vitamina C (cioè la maggioranza della popolazione che segue un'alimentazione spontanea) o "a rischio": chi consuma poca frutta e verdura fresca, anziani, fumatori, chi soffre di malattie infiammatorie croniche o autoimmuni. In pratica, consiglio 1-2 grammi al giorno, preferibilmente da suddividere in 5 dosi giornaliere. La vitamina C si trova in vendita sotto forma di ascorbato di sodio o di calcio, entrambe adatte quando c'è carenza di acido ascorbico. Le forme cosiddette "retard" e liposomali sono troppo costose rispetto ai benefici che promettono. Analogamente gli integratori alimentari che associano la vitamina C a flavonoidi non sono necessari e la sinergia d'azione di questi prodotti si manifesta solo quando sono integrati in una matrice alimentare, quindi in un cibo. Le compresse di acerola possono essere una soluzione, ma verificate sempre il loro contenuto di vitamina C. Sono numerose le marche che aggiungono acido ascorbico a estratti di acerola titolati per la vitamina C. È un abuso di fiducia.

Per integrare l'alimentazione, secondo la propria sensibilità immunitaria

4. Echinacea

1 cucchiaino in un po' d'acqua 1-2 volte al dì.

Esempio di prodotti: EPS laboratoire Phytoprevent (Extraits Phyto Standard) da sola o associata a Cipresso, per esempio, disponibili in farmacia. Si può utilizzare anche sotto forma di tintura madre.

5. Propoli

20 gocce tre volte al dì di tintura madre (1 goccia per kg di peso corporeo al dì)

Esempio di prodotti: Propolia o in versione spray Sunday natural

Nota: a scopo preventivo è consigliato anche l'olio essenziale di Ravinstara.

Potrei anche proporvi il Magnesio, per il suo ruolo sul metabolismo energetico, compreso quello antivirale.

Ulteriori integratori (per ordine di priorità) in caso soffriate di sindrome del colon irritabile, malattia autoimmune o infiammatoria cronica e se il vostro sistema immunitario è particolarmente fragile:

1. Probiotici

In pratica:

- L'azione dei probiotici si esplica soprattutto a lungo termine, per almeno 5 mesi, 5 giorni alla settimana.
- 10-20 miliardi, 15 minuti prima di colazione (conservare in frigo)
- Esempio di prodotti: Lactibiane immuno (Pileje), Florinov immuno (Effinov), Darmaflora (Dr Wolz).

2. Quercetina

Contrariamente a quanto sbandierano alcuni siti Internet, la quercetina, pur essendo l'antiossidante di prima scelta nel contesto del coronavirus, non è una molecola miracolosa. **In pratica:**

- Rispetto alla situazione, soprattutto se consumate poca frutta e verdura, è giustificata un'integrazione di al massimo 1 g al giorno (500 mg mattina e sera).
- Associare sempre a verdure ricche di flavonoidi e bere tè durante la giornata.
- Esempio di prodotti: trovate della quercetina (se non è esaurita!) da Nutrixeal e Sunday Natural.

3. Glutamina

La glutamina è interessante per l'immunità per due motivi. Da un lato si tratta di un importante modulatore della funzione delle cellule immunitarie; dall'altro, ne hanno bisogno anche le cellule intestinali che garantiscono l'integrità della mucosa. **In pratica:**

- 5 g al giorno per 1-2 mesi
- Esempio di prodotti: Glutamine (Sunday Natural) o L-Glutamine (Nutrixeal)

4. Funghi giapponesi (maitaké, reishi, shiitake, cordiceps)

Questi funghi sono ricchi di polisaccaridi particolarmente interessanti per sostenere l'immunità: i beta- (1,3/1,6)-glucani. **In pratica:**

- Potete aggiungerli alla vostra dieta, ma la quantità di beta-glucani rimane bassa.
- 3 capsule di estratti standardizzati da 500 mg al dì durante i pasti.
- Esempio di prodotti: RSM (Nutrixeal) o estratti di Reishi o Shiitake o Maitaké o Cordiceps (Sunday Natural)

Se siete in terapia farmacologica, se fumate, se bevete molto alcol, se siete particolarmente esposti a inquinanti o se mangiate poca frutta e verdura.

N-acetilcisteina (NAC) + glicina

Il glutatone è un peptide importantissimo per il sistema immunitario. Tuttavia la sua forma attiva (glutathione ridotto) proposta come integratore alimentare non solo è molto costosa, ma soprattutto viene degradata a livello dell'intestino. In pratica, consiglio di assumere preferibilmente:

- **Da 500 mg a 1 g al dì di N-acetil-cisteina (NAC) associata a 5-10 g di glicina (390)** permettono all'organismo di fabbricare il proprio glutathione.
- Esempi di prodotti: NAC Nutrixeal + glicina Sunday Natural o Nutrixeal

Integrazione proponibile solo dopo aver riscontrato con test di laboratorio un deficit (attenzione agli eccessi).

Vitamina A

- **Da 600 a 800 µg al dì.**
- Esempio di prodotto: A-mulsion (Energetica Natura).

Vitamina E

- Talora proposta sistematicamente a persone sopra 65 anni.
- Privilegiare una forma naturale che contenga tutti gli isomeri della vitamina E (non solo alfa-tocoferolo) in dosi da 15 a 30 mg al dì.
- Esempio di prodotto: Vitamina E liquida dei laboratori Solgar, disponibile in farmacia.

Selenio

- **Da 50 a 75 µg al dì sotto forma di L-selenometionina.**
- Esempio di prodotti: Sélénium chélaté (Nutrixéal) o Sélénium Bio (Sunday Natural).

Ferro

- **È essenziale verificare la percentuale di ferritina con un'analisi del sangue fatta in periodo non infettivo (altrimenti chiedete al vostro medico di prescrivervi il dosaggio del recettore solubile alla transferrina). Sconsiglio vivamente di prendere integratori alimentari contenenti ferro senza averne verificato la carenza, anche quelli contenenti più minerali. Lo stesso vale per il rame.**
- **Da 14 a 28 mg al dì secondo la tolleranza digestiva.**
- Esempi di prodotti: Fer Magnésium (Thérascience) o Végifer (Flamant Vert).

In caso di tampone positivo o infezione accertata (seguendo il parere di un professionista che valuti la vostra situazione, per dare la priorità ad alcuni apporti:

- **Vitamina D : 75 UI/kg peso corporeo/giorno + Vitamina C : 200 mg ogni 1-2 h + Vitamina B6 : 2 mg/giorno**, e anche 20mg di Piridossal-5-fosfato (P5P) in caso di carenza verificata. Esempio di prodotto : [Vitamine B6](#) (Sunday Natural).
- **Zinco : 30 mg/giorno**
- **Glutamina : 10g al giorno**
- **Quercetina : 2x500mg 2 volte al giorno**
- **Funghi ricchi di beta-glucani : 2x500 mg 2 volte al giorno**
- **+ A seconda della situazione :**
- **NAC + glicina**
- **Artemisia (*Artemisia annua*)**

Artemisia annua è una pianta usata in Medicina Tradizionale Cinese per le sue doti antiparassitarie, specialmente utile per la malaria e la babesiosi, una delle manifestazioni della malattia di Lyme. Non esistono studi significativi sugli effetti di *Artemisia annua* sul coronavirus. Tuttavia, per quanto riguarda i suoi effetti specifici su altre infezioni virali, tenuto conto dei risultati preliminari ottenuti

con l'idrossiclorochina (Plaquenil), è una pista da non scartare a priori anche se il meccanismo d'azione è diverso. **In pratica:**

- Può essere usata in infusione (preferibilmente in latte intero o in acqua, da adattare secondo la tolleranza al latte), in tintura madre, in polvere (capsule), in succo di pianta fresca (1 cucchiaino al giorno se si utilizza un estrattore) o in macerazione a freddo.
- In caso di infezione, l'importante è consumare un massimo di 5 g/l dell'insieme dei principi attivi. Ne potete bere questa quantità, per esempio, tutti i giorni o assumere 3 capsule da 500 mg al giorno, mattino mezzogiorno e sera, per 7-10 giorni, poi ridurre la dose per due settimane al mese (è sconsigliata un'assunzione continuativa).
- Questa pianta non è molto diffusa nel nostro Paese, ma se ne può richiedere la preparazione in farmacie galeniche. Se la volete coltivare da soli seguite i consigli dell'erborista Christophe Bernard; potete acquistarne i semi da Kokopelli, o su altri siti stranieri.

- **Poligono del Giappone**

Pianta erbacea coltivata in Cina, Corea, Giappone e Siberia. È il principale fitoterapico per la malattia di Lyme. Sembra che abbia anche effetti antivirali ed è stata oggetto di numerosi studi in vitro riguardanti l'influenza, l'herpes, la coxsachiosi, l'epatite B e l'EBF. In pratica:

- **4 x 500 mg al giorno**
- Esempio di prodotto: Diétanat
- *Nota. In aromaterapia è proposto l'olio essenziale di alloro. Sono consigliati anche gli oli essenziali di cannella (scorza), timo (timolo) ed eugenia aromatica. Attenzione, però: sono molto aggressivi e vanno utilizzati solo su prescrizione di un professionista esperto).*

Questi sono i consigli principali che vi fornisco per quanto riguarda la gestione nutrizionale di questo periodo particolare che comprende l'isolamento e la quarantena associati al coronavirus. Una parte importante di questo articolo è dedicata alla presentazione dei vantaggi e dei limiti degli integratori alimentari in base ai dati della letteratura scientifica. Non voglio dire che si debba necessariamente considerarli prioritari, sono, come dice la parola "integratori", utili a sostenere l'immunità in questo periodo, ma che devono rimanere secondari rispetto alle scelte alimentari. Attenzione alle sirene di Internet... In conclusione posso solo esprimere di nuovo un invito a prendervi cura di voi stessi e dei vostri cari, ad approfittare di questa "opportunità" per iniziare a scegliere uno stile di vita rispettoso della salute, la nostra, quella dei nostri figli e del nostro pianeta. Anche se questo argomento passa giustamente in secondo piano in questo periodo di medicina di guerra, la conservazione dell'ambiente rimane la posta in gioco più importante. Non

arriverò a dire che quello che ci succede è la conseguenza dei nostri comportamenti e che la mortalità legata al Covid-19 sia molto inferiore a quella di altre catastrofiche crisi sanitarie e alimentari mondiali. Non ne ho la competenza, e lo fanno già altri. Tuttavia oggi le persone più anziane sono le più fragili: facciamo in modo quindi, con le nostre decisioni ma anche e soprattutto con le nostre azioni, che non lo siano i nostri figli negli anni futuri.

L'ecosistema intestinale al centro dell'immunità

In realtà è questa la vera priorità nutrizionale (36). Parlo di *ecosistema*, e non solo di *microbiota*. Si tratta di un insieme di circa 100.000 miliardi di batteri, ma anche di lieviti e di virus, in particolare quelli chiamati batteriofagi, circa 10 volte più numerosi dei batteri. Secondo uno studio pubblicato su *Nature* nel 2010 (37), l'informazione genetica presente nel nostro intestino (o metaboloma) è 150 volte maggiore del genoma umano. Circa 160 specie di batteri diversi (1000 secondo alcuni autori) colonizzano il microbiota intestinale (38). Le grandi famiglie, **phyla** microbici, sono costituite per il 90 % da **Firmicutes** (batteri gram-positivi) e **Bacteroidetes** (batteri gram-negativi) (39). Poi vengono gli *Actinobacteria*, i *Proteobacteria*, i *Fusobacteria* e i *Verrucomicrobia*.

La mucosa intestinale

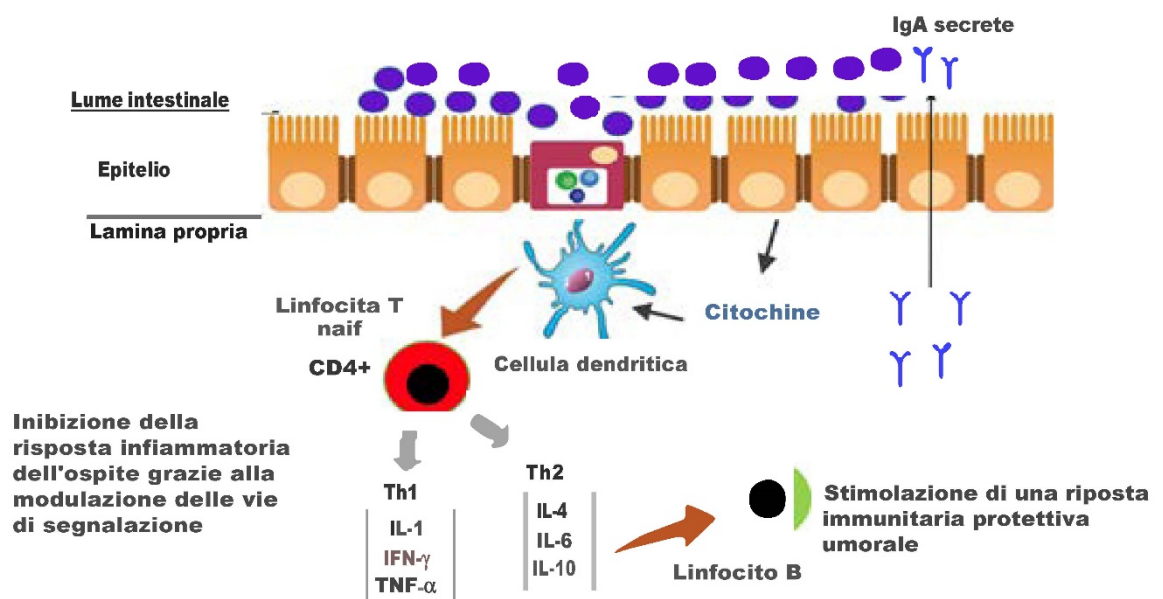
L'intestino costituisce la superficie privilegiata di scambio fra l'ambiente e il mondo esterno. La mucosa intestinale ricoprirebbe oltre 300 m², anche se uno studio del 2014 ridimensiona questa cifra e la considera in realtà di 32 m² (240). Un errore del genere (dieci volte minore) potrebbe essere legato al fatto che i calcoli sono stati estrapolati a partire da misure realizzate in tempi passati su cadaveri. Comunque sia, l'intestino è una zona di scambio di grandi dimensioni. La mucosa è composta da molti tipi di cellule. Il principale è l'enterocita, dotato di microvillosità in grado di assimilare i nutrienti (glucidi, lipidi, proteine) e i micronutrienti (vitamine, minerali, oligoelementi, principi attivi vegetali ecc.). Questa cellula svolge un ruolo essenziale nella misura in cui da un lato è responsabile dell'assimilazione e dall'altro garantisce l'impermeabilità fra ambiente interno e "esterno", cioè il lume intestinale, da cui deriva il nome di *barriera intestinale*. **La mucosa intestinale assicura quindi una permeabilità selettiva**, ma garantisce anche la secrezione di muco, che la protegge dall'acidità gastrica, produce numerosi peptidi e ormoni gastrointestinali grazie a cellule dette enteroendocrine, che gli valgono l'appellativo di **secondo cervello o sistema nervoso enterico**. E poi, cosa che ci interessa specificamente, modula l'immunità.

L'ecosistema intestinale esplica una doppia azione immunitaria. La mucosa e il microbiota garantiscono prima di tutto una protezione fisica contro gli agenti patogeni. Si tratta della prima linea di difesa. Ma questo ecosistema è capace anche di reagire immunologicamente ai microrganismi patogeni. È quindi indispensabile che il sistema immunitario riesca a instaurare un dialogo armonioso con le cellule e i batteri del microbiota intestinale, che fra di loro non spanda zizzania, con conseguenze potenzialmente gravi per la salute. Per far ciò, la mucosa intestinale dispone di un vero e proprio esercito:

- **Le cellule di Paneth** sono cellule specializzate, in grado di produrre composti antibatterici come il lisozima, le defensine e il Reg3γ.

- I **plasmociti**, presenti nella *lamina propria*, tessuto connettivo che tappezza la mucosa, producono enormi quantità di anticorpi per garantire la produzione di composti essenziali a proteggere l'organismo: le IgA, o immunoglobuline secretorie di tipo A, più numerose di tutti gli altri anticorpi dell'organismo messi insieme.
- Le **cellule dendritiche** assicurano un legame immunitario fra milieu interno e lume intestinale.
- Le **placche del Peyer** sono strutture specifiche situate nella parte terminale dell'ileo. Si tratta di un insieme di follicoli linfatici di 5-6 mm di diametro, composti essenzialmente da cellule del sistema immunitario (in particolare linfociti B e T coinvolti nella risposta cosiddetta adattativa) e a contatto con un'altra categoria di cellule della mucosa intestinale: le **cellule M**. I gangli linfatici e altri follicoli linfatici isolati completano il sistema sentinella. Esistono peraltro numerosissime altre cellule circolanti, come i macrofagi e i granulociti neutrofili, che partecipano alla risposta immunitaria innata.

Questa complessa organizzazione (qui semplificata) rappresenta la prima linea di difesa immunitaria organizzata dell'organismo contro gli agenti patogeni. Si considera, empiricamente, che circa **il 70 % dell'immunità venga a contatto con la sfera intestinale** (41). Per garantire un funzionamento ottimale, queste cellule comunicano fra loro ma anche con il microbiota intestinale e con tutto l'organismo grazie ai messaggeri di cui ho precedentemente parlato: le **citochine**. Ne esistono moltissimi tipi (circa 60), ognuno dei quali ha un proprio ruolo, che consente di trasmettere un'informazione mirata alle altre cellule.



La natura delle citochine prodotte dal sistema immunitario dipende in parte dalla natura dei batteri presenti nel microbiota intestinale, ma anche dall'integrità della mucosa intestinale. In realtà, come abbiamo detto, il sistema immunitario riesce a riconoscere, grazie a recettori specifici (TLR e NLR) presenti in particolare sui macrofagi, alcuni componenti della parete di batteri o virus, i lipopolisaccaridi o LPS (e in minor misura proteoglicani, flagelline o ATP che nello spazio intercellulare non ha niente da fare). Il riconoscimento inizia con la produzione da parte dei macrofagi di composti chimici che uccidono i microrganismi patogeni per stress ossidativo e secernono messaggeri dell'infiammazione (**citochine o chemiochine**) destinate a chiamare come rinforzo altre cellule del sistema immunitario. Oltre a trasmettere l'informazione, questi messaggi sono all'origine dell'infiammazione, il cui scopo è accelerare il flusso linfatico e con esso i microrganismi patogeni o le cellule infettate verso i tessuti linfatici. La presenza di questi composti può essere dovuta ad agenti patogeni, ma anche al microbiota intestinale. In realtà, alcuni di questi batteri contengono, o producono molecole che contengono questi composti, riconosciuti dai recettori TLR (di solito TLR2 e TLR4) e dai NOD (42-45) delle cellule del sistema immunitario. **In caso di presenza accertata di questi composti nel sangue, ne risulta un'attivazione del sistema immunitario e quindi un'infiammazione che aumenta la permeabilità della mucosa.** È ciò che viene più comunemente chiamato iperpermeabilità intestinale (HPI) o endotossinosi (46-52). Questo meccanismo rappresenta purtroppo un vero e proprio circolo vizioso. Se la mucosa diventa più permeabile, lascia passare prima di tutto lipopolisaccaridi e di conseguenza aumenta l'infiammazione, che a sua volta aumenta la permeabilità, e così via. Ora, un circolo vizioso del genere può avere conseguenze sistemiche importanti, che vanno molto al di là della sfera digerente. Le citochine così prodotte possono in effetti agire su molti organi, in particolare il cervello, il fegato, i reni, ma anche il pancreas e "mandare in tilt" il sistema (53,54). **È ormai assodato che questa infiammazione pernicioso scatenata dal microbiota, di basso grado, favorisce la comparsa di patologie infiammatorie acute, neurodegenerative, tumori o malattie autoimmuni (43, 55, 56). E non è tutto: la presenza cronica di composti microbici influenza anche il metabolismo energetico dell'uomo, aumentando soprattutto l'insulinoresistenza, con conseguente rischio di obesità, diabete, steatosi epatica, ma anche di tutte quelle che vengono dette malattie da civilizzazione (57-66).**

Si tratta quindi di un processo che è molto importante arrestare. Da una parte permette di comprendere meglio il meccanismo all'origine della risposta immunitaria in caso di passaggio di batteri patogeni, ma anche di molecole considerate potenzialmente pericolose per il sistema immunitario, compresi peptidi alimentari o proteine dell'organismo stesso. Ne è un esempio l'interesse attuale di ridurre, se non persino eliminare il glutine e le caseine del latte (67-71). D'altra parte mette in evidenza le possibili conseguenze di una perturbazione del microbiota intestinale, cioè quella che viene chiamata disbiosi, sull'equilibrio del sistema immunitario e in generale sulla salute.

Un microbiota sano, invece, partecipa alla regolazione e alla differenziazione delle cellule immunitarie (72). In particolare è all'origine di una forte produzione di acidi grassi a catena corta (butirrato, acetato, propionato) che agiscono favorevolmente sul controllo dell'infiammazione e dell'immunità. In realtà stimolano la differenziazione dei linfociti T in linfociti T regolatori verso un migliore controllo dell'infiammazione (1,2), ma non finisce qui. Abbiamo detto che le IgA prodotte e presenti nel muco della barriera intestinale rappresentano una importante linea di difesa immunitaria. Esiste una interconnessione fra queste IgA e il microbiota intestinale. La loro presenza modula la composizione del microbiota, mentre un microbiota di buona qualità permette di favorire una secrezione specifica di IgA (73-77). I batteri del microbiota interagiscono anch'essi con i linfociti T regolatori che possono, in caso di perturbazione immunitaria, essere all'origine di reazioni infiammatorie croniche, o persino autoimmuni (78, 79). Inoltre, un'alimentazione che favorisce la disbiosi può attivare certe cellule immunitarie intestinali, la microglia, e stimolare la via T_H17 aumentando l'infiammazione cronica e il rischio di patologie autoimmuni come la sclerosi a placche (80). Capite bene perciò che l'integrità dell'ecosistema intestinale è essenziale, sia per rafforzare la propria immunità per proteggersi e difendersi meglio da un'infezione, sia per evitare di acutizzare la risposta delle cellule immunitarie, che sta all'origine delle infiammazioni croniche, delle ipersensibilità alimentari, ma anche delle allergie e delle patologie autoimmuni.

Microbiota e coronavirus Cov-19

Un recente studio comparso il 3 marzo 2020 sulla rivista *Cell* precisa i possibili effetti del microbiota sui rischi di sovrapposizione batterica in seguito a un'infezione virale di tipo influenzale (H1N1 e H3N2) (1). Si è riscontrato che nei topi infettati da influenza, la quantità di batteri che producono acidi grassi a catena corta diminuiva in seguito all'infezione. Aumentavano invece batteri potenzialmente patogeni come *E. coli*. Dopo 14 giorni il microbiota aveva riacquisito la composizione iniziale. I topi infettati dal virus mostravano tuttavia una maggiore fragilità verso batteri come lo pneumococco. Quando il microbiota dei topi infettati dal virus veniva impiantato in topi sani, anch'essi manifestavano un maggiore rischio di sovrapposizioni batteriche. Sembra che l'acido grasso a catena corta che influenza di più le cellule immunitarie sia l'acetato: esso si fissa infatti sul recettore GPR43 dei macrofagi.

D'altra parte, come ho fatto notare nell'introduzione, il 10 % circa dei pazienti affetti da Covid-19 soffre di disturbi digestivi, in particolare di diarrea. **Molti autori sono convinti che i recettori ACE2 siano situati essenzialmente a livello dell'epitelio intestinale (15), è dunque possibile che il Covid-19 interagisca con il microbiota intestinale (16).** Anche i polmoni possiedono un proprio microbiota e non sono state ancora ben chiarite le connessioni fra questi due organi. Tuttavia, chi soffre di infezioni respiratorie presenta di solito disturbi intestinali. Nel caso dell'influenza, è stato dimostrato

che la modulazione del microbiota intestinale può ridurre la polmonite e invertire alcuni effetti secondari degli antibiotici al fine di evitare la replicazione precoce del virus dell'influenza nell'epitelio polmonare (17). La Commissione nazionale per la salute della Repubblica cinese avrebbe proposto il ricorso ai probiotici ai pazienti affetti da forme gravi di Covid-19 sin dalle quinte linee guida (18). È più che probabile che la qualità del microbiota svolga un ruolo essenziale nella risposta immunitaria, ragion per cui in questa parte dell'articolo ho voluto dare dei consigli ad esso relativi.

In pratica: Come ottimizzare la propria immunità prendendosi cura del microbiota?

- **Masticate lentamente.**
- **Privilegiate gli alimenti prebiotici e variate l'alimentazione.**

Gli alimenti prebiotici sono universalmente consigliati dalla comunità scientifica allo scopo di favorire la salute del microbiota intestinale. La frutta, la verdura e i cereali rappresentano la fonte principale, grazie al ricco contenuto in fibre fermentescibili. Gli alimenti che ne contengono di più sono le banane, i carciofi, l'aglio, le cipolle, i topinambur, i porri, gli asparagi, la scorzanera, le foglie di cicoria e il frumento. Anche il consumo di psillio (circa 5 g al dì) è utile, oltre a favorire il transito intestinale (82).

Gli alimenti che contengono amido resistente permettono al microbiota di produrre butirrato e in generale acidi grassi a catena corta (83-85). Le fonti principali sono i cereali interi, il grano saraceno, i legumi, gli alimenti glucidici contenenti amido retrogrado (riso e patate consumati freddi dopo la cottura).

- **Favorite il consumo di polifenoli**

Tutti i polifenoli portano beneficio al microbiota intestinale. Tuttavia alcuni sono stati studiati a fondo e ne sono stati confermati gli effetti: frutti di bosco (more, mirtilli, fragole ecc.), verdure, tè verde, cacao, semi oleaginosi (noci, nocciolo e mandorle), cereali integrali, caffè, zenzero, curcuma. Conservate al massimo le qualità di questi alimenti consumandoli più freschi possibile, crudi o cotti al vapore e conditi con olio di oliva ricco di omega 3 e 9 (olio d'oliva e di colza vergini di prima spremitura a freddo). Anche altri cereali, come la segale integrale, hanno proprietà benefiche. **In generale, sembra che la dieta mediterranea sia il modello da scegliere per favorire la salute del microbiota. D'altra parte, un consumo variato di verdure è più utile di una scelta differenziata di cibi a renderlo eterogeneo e a stimolare la produzione di batteri di qualità** (86-89). Secondo un recente studio, il fatto di essere onnivori o vegetariani potrebbe avere una influenza diversa sul microbiota (90). La scelta di una dieta vegetariana sembra soprattutto che moduli la presenza di certe specie di batteri che favoriscono la produzione di acidi grassi a catena corta, ma non cambia **in profondità** la diversità e la ricchezza del microbiota rispetto a quello degli onnivori (91-94).

- **Consumate alimenti lattefermentati**

Possono essere considerati probiotici naturali che contribuiscono a rafforzare l'immunità (95): verdure lattefermentate, kefir, komboucha, cetriolini ecc. la quantità da consumare va adattata alla propria sensibilità individuale, perché possono provocare meteorismo. Un po' di "movimento" intestinale non fa male, perché corrisponde a una maggiore attività del microbiota (96,97), ma deve rimanere nei limiti della tollerabilità. Se vi danno fastidio, cominciate consumando piccole quantità, masticate bene, poi aumentatele progressivamente in base alla vostra tolleranza. Analogamente, preferite pane lievitato con lievito madre (bio e senza lievito) piuttosto che con lievito di birra, soprattutto se industriale. Fate attenzione anche ad alcuni alimenti la cui produzione subisce un procedimento industriale, come i crauti o i cetriolini, che possono contenere solfiti. L'ideale è preparare da soli verdure lattefermentate.

- **Privilegiate grassi di alta qualità**

Gli acidi grassi saturi, soprattutto se consumati in eccesso, non favoriscono la salute del microbiota, tranne che nel caso di una dieta chetogenica prolungata (almeno 6 mesi). Al contrario, l'olio d'oliva, i semi oleaginosi come le nocciole e le noci, i pesci piccoli ricchi di omega 3 (sardine, sgombri, acciughe) mostrano un interesse dal punto di vista della diversità del microbiota. Gli omega 3, oltre ad avere un effetto benefico sul microbiota intestinale, favoriscono il mantenimento dell'integrità della mucosa intestinale, sia sotto forma di verdure (acido alfa-linolenico), sia di proteine marine (DHA e EPA) (98-100). Ma fate attenzione: quando questi acidi grassi sono ossidati, possono al contrario favorire la permeabilità intestinale (101). Lo studio a questo riguardo, tuttavia, è stato realizzato *in vitro* e quindi potrebbe non essere rappresentativo dell'alimentazione reale.

- **Optate per un'alimentazione più povera possibile di contaminanti e molecole chimiche:**

d'origine biologica o biodinamica, eliminare al massimo gli edulcoranti e gli additivi (in particolare carbosimetilcellulosa E466 e polisorbato 80 E433). Evitate i prodotti cosmetici contenenti biossido di titanio E171, le plastiche contenenti bisfenoli o ftalati (v. capitolo sui contaminanti). **Limitate, quando è possibile, il ricorso agli antibiotici e agli antinfiammatori.**

- **Limitate il consumo di carne, soprattutto se d'allevamento intensivo.**

Privilegiate volatili e pesce. Se consumate carne, sceglierla da allevamento biologico, in modo che i grassi siano di qualità migliore e i residui di antibiotici a livello minimo, e masticatela bene. Il consumo di uova, contrariamente a quanto si è detto in passato, non ha un impatto negativo sui rischi cardiovascolari connessi alla produzione da parte del microbiota intestinale di TMAO (102-104). Masticate bene i prodotti animali.

- **La pratica del digiuno intermittente o la restrizione calorica sembrano portare beneficio al microbiota**, soprattutto se siete obesi.

- **Attenzione ai fattori antinutrizionali**

Le lecitine sono proteine presenti nel regno vegetale, non attaccabili dagli enzimi umani, ma capaci di aderire alla mucosa intestinale e renderla permeabile. Gli alimenti che ne sono più ricchi sono i legumi (lenticchie, piselli, fave, fagioli), la soia, i cereali, la quinoa, il grano saraceno, la patata, alcune verdure (pomodori, melanzane, peperoni) (105, 106), alcune carni bovine (razze frisone, o Holstein, e Shorthorn inglese), le arachidi e gli anacardi. La solanina, presente nelle solanacee (in particolare patate, melanzane e pomodori) è particolarmente aggressiva per la mucosa intestinale (107, 108). In caso di iperpermeabilità intestinale, vanno quindi evitate le patate. In pratica vanno tenuti in ammollo i legumi (tranne le lenticchie decorticate) e persino i semi oleaginosi, le mandorle in particolare e l'avena per fare il porridge, almeno 12 ore prima della cottura. Preferite pane con lievito madre a lunga fermentazione e, se vi piacciono, consumate regolarmente germogli.

Che cosa pensare dei probiotici? La loro azione è interessante prima di tutto a lungo termine. Io consiglio di prendere in questo periodo probiotici a dosi di 10-20 miliardi di batteri, 15 minuti prima di colazione 5 giorni alla settimana (conservare in frigo). Esempi di prodotti: Lactibiane immuno (Pileje), Florinov Imuno (Effinov), Darmaflora (Dr Wolz).

Dieta mediterranea, antiossidanti e immunità

Nell'introduzione ho affermato che gli antiossidanti rappresentano una delle pietre angolari della regolazione immunitaria. Il modello mediterraneo è particolarmente utile a rafforzare il proprio stato di salute (109). Oltre ai tanti benefici sul microbiota intestinale, grazie alle fibre prebiotiche e ai polifenoli, la dieta mediterranea contribuisce a controllare meglio i parametri infiammatori e quindi a ridurre la debolezza, in particolare degli anziani (110, 111). Un'alimentazione ricca di ortaggi permette peraltro di modulare positivamente i meccanismi epigenetici e l'infiammazione di basso grado (riducendo soprattutto le citochine IL-6, TNF e IL-1 β) (112, 113). Una delle conseguenze di un'alimentazione inadeguata è che aumenta il tasso di colesterolo LDL, ma soprattutto la sua ossidazione. Ora, gli LDL ossidati inducono, secondo un meccanismo epigenetico, una riprogrammazione dei monociti e una maggiore produzione di citochine pro-infiammatorie (114). Un'alimentazione ricca di acidi grassi monoinsaturi e in particolare di olio extravergine d'oliva, uno dei principi fondamentali del modello mediterraneo, invece, ha un impatto positivo sui marcatori dell'infiammazione, oltre ad agire favorevolmente sul tasso di colesterolo LDL (115,116).

Privilegiare gli alimenti a basso carico glicemico

Il carico glicemico permette di quantificare le variazioni del livello di zucchero nel sangue (glicemia). Un'alimentazione a basso carico glicemico è uno dei pilastri della dieta della salute, prima di tutto perché limita la secrezione cronica di insulina che favorisce l'infiammazione di basso grado (117,118). Molte revisioni sistematiche mettono in evidenza gli effetti di una dieta ricca di alimenti a carico glicemico elevato su alcuni marker dell'infiammazione (119), favorendo in particolare la secrezione di mediatori pro-infiammatori come l'IL-6 e il TNF- α (120-122). Il consumo di prodotti ricchi di zuccheri e di cereali raffinati è deleterio. (123) Le iperglicemie croniche promuovono invece un meccanismo di cui parlo spesso: la glicazione. Si tratta della reazione fra uno zucchero (glucosio o galattosio) e un aminoacido (lisina), molto nota ai cuochi perché genera il caratteristico gusto di carne grigliata o della crosta del pane. Tuttavia la glicazione aumenta il livello di stress ossidativo (124). D'altro canto, l'infiammazione cronica riduce la capacità dell'organismo di eliminare efficacemente i prodotti della glicazione avanzata (AGE), diminuendo così l'efficienza metabolica (125). Un'alimentazione di 8 settimane a basso carico glicemico, invece, permette di ridurre il livello di PCR nelle persone obese (126).

Indipendentemente dal controllo dell'infiammazione e dal sostegno immunitario, un'alimentazione ad alto carico glicemico favorisce l'aumento di peso in situazione di sedentarietà, come nel caso di un periodo di isolamento.

In pratica: Vi invito a seguire una dieta a basso carico glicemico, privilegiando in particolare le verdure, i cereali integrali e la frutta piuttosto che prodotti con cereali raffinati (pane, pasta, riso bianco) e prodotti che hanno subito trasformazioni. Alcuni alimenti, pur possedendo un carico glicemico moderato, sono purtroppo responsabili di una forte secrezione insulinica, soprattutto a causa delle proteine che contengono; inoltre favoriscono la secrezione di ormoni specifici come le incretine, il GLP-1 e il GIP. Si tratta in particolar modo dei latticini (127-129). Trovate tutti i consigli su questo argomento nel mio articolo [Perché privilegiare un'alimentazione a basso carico glicemico?](#)

Date il posto d'onore ai grassi di alta qualità, in particolare agli omega 3

Secondo uno studio pubblicato nel 2018 su *Cell Metabolism* dall'equipe del Prof. Febbraio dell'Università di medicina di Sidney, all'origine dell'infiammazione di basso grado potrebbe esserci l'eccesso di acidi grassi saturi, non solo per l'induzione dei recettori presenti sui macrofagi (TLR4), come sostengono attualmente numerosi autori, ma anche per una modificazione del metabolismo di queste cellule immunitarie (130). Un solo pasto ricco di acidi grassi basta a far aumentare i marcatori dell'infiammazione nelle ore successive (131).

Sapete già certamente che gli omega 3 a catena lunga (EPA e DHA) sono importanti mediatori dell'infiammazione, in particolare l'EPA. Essi rappresentano i precursori di molecole con proprietà antinfiammatorie come resolvine e prostaglandine (132,133). Anche gli omega 3 esercitano

un'influenza positiva sull'infiammazione, modulando un recettore, il GPR120, che inibisce molti meccanismi pro-infiammatori (TLR2 e 4, recettore del TNF) (134).

È meno noto che anche gli omega 3 modulano la risposta immunitaria adattativa, in particolare quella antivirale (135,136). I pazienti immunodeficienti, come nel caso dell'HIV, presentano un deficit dell'insieme degli omega 3 a catena lunga (137). Uno squilibrio del rapporto omega 3/ omega 6 è stato riscontrato anche in chi soffre di distress respiratorio (138). Secondo gli autori di questo studio, il rapporto ottimale per controllare l'infiammazione conseguente all'infezione sarebbe 1/ 2, o, in questo studio, 1/7. Tuttavia è difficile sostenere un rapporto di causalità diretta a partire da questi risultati, perché si tratta di un rapporto instabile nella stragrande maggioranza dell'attuale popolazione occidentale. D'altra parte, la proteina D1, altro mediatore dell'infiammazione derivante dal DHA, sembrerebbe ridurre la replicazione del virus dell'influenza (139). Anche gli omega 3 a catena lunga presentano un'attività antivirale contro l'epatite C (140). Una meta-analisi eseguita su 10 studi su base Cochrane non ha tuttavia messo in evidenza la diminuzione di mortalità da distress respiratorio in seguito a un'integrazione di omega 3 e antiossidanti per quattro giorni, al contrario di un'altra revisione sistematica (141,142). Sicuramente si tratta di un periodo troppo breve per sperare in un effetto significativo: perché gli acidi grassi siano funzionali a livello della membrana cellulare sono necessari in media tre mesi (143). Molti studi realizzati in questo periodo non sono però riusciti a influenzare in maniera significativa i marcatori infiammatori di persone sane, anche dopo tre mesi e ad alte dosi (fra 1,4 e 3 g al giorno) (144,145). Anche se le conclusioni non sono unanimi, i benefici di un'alimentazione ricca di omega 3 di alta qualità non si mettono in discussione. Non esistono elementi validi per giustificare un'integrazione allo specifico scopo di ottimizzare il funzionamento del sistema immunitario.

Anche un'alimentazione ricca di acidi grassi monoinsaturi (omega 9), disponibili nell'olio extravergine d'oliva, può essere utile per controllare l'infiammazione (115,116). Le nocciole sono un altro alimento che contiene quantità notevoli di omega 9.

In pratica: Vi invito a consumare almeno 2 cucchiai al giorno di olio di colza vergine di prima spremitura a freddo (conservato in frigo al massimo per 3 mesi) crudo per condire, da 1 a 2 cucchiai di olio extravergine d'oliva, pesci grassi piccoli anche in scatola (sardine, sgombro, alici), 2 volte alla settimana, noci, mandorle e nocciole tutti i giorni (almeno 60 g di cui 30 g di noci), uova bio se non avete un pollaio (l'ideale sarebbe 1-2 uova alla coque a colazione). Attenzione, però: è importante che gli alimenti ricchi di omega 3, e soprattutto gli integratori, siano meno ossidati possibile, altrimenti aumenta lo stress ossidativo.

Come comportarsi con i contaminanti, e in particolare con i pesticidi?

Sono ben accertati gli effetti dei pesticidi sui disturbi del sistema immunitario (146,147). La loro tossicità dipende da numerosi fattori: il tipo di pesticida (146), il periodo della vita durante il quale si è esposti (in particolare la vita fetale e la prima infanzia) (146), la dose e durata di esposizione (148), la predisposizione genetica e soprattutto la capacità del fegato di eliminare gli xenobiotici (149), il sesso, lo stile di vita (associazione con alcol, tabacco e altri inquinanti, sedentarietà ecc.) e sicuramente lo stato nutrizionale (150). I rischi a cui viene sottoposto il sistema immunitario sono molteplici. I pesticidi possono influenzare la resistenza agli agenti patogeni, aumentare le ipersensibilità, le patologie autoimmuni e i tumori, l'immunodepressione che sta all'origine di un aumento delle malattie respiratorie e la minor produzione di anticorpi, soprattutto nei bambini (151,152). Inoltre possono ridurre l'efficacia delle vaccinazioni (153). L'esposizione cronica ai pesticidi può generare un importante stress ossidativo (154), un malfunzionamento dei mitocondri (155) oppure l'inibizione di particolari enzimi detti *esterasi* (148). In gravidanza, possono agire sui tessuti linfatici in via di sviluppo dell'embrione, e in particolare sulla capacità del feto di differenziare le cellule del sistema immunitario e far acquisire la memoria.

- Facciamo qualche esempio. Nel 2013, l'ANSES ha confermato gli effetti immunotossici del **bisfenolo A** (156), che provoca un aumento di malattie autoimmuni (157). Purtroppo a partire dal 2015 è stato sostituito dal bisfenolo S, sembra altrettanto immunotossico... (158).
- Se siete appassionati/e di cucina, avete forse scoperto la praticità delle padelle antiaderenti: per far cuocere un uovo al tegamino o un petto di pollo senza aggiungere un goccio di grassi. Ma... questi utensili antiaderenti, noti con il nome commerciale di Teflon, non sono così innocui come si può pensare. Il materiale di cui sono fatti è prodotto a partire da politetrafluoroetilene (PTFE) e acido perfluorooctanoico (PFOA), un composto della famiglia dei perfluorati classificato fra i POP (Persistent Organic Pollutants) e utilizzato come collante per fare aderire il Teflon. Nel 2004, la società Dupont de Nemours è stata condannata a versare 16 milioni di dollari alle persone che abitavano vicino alla fabbrica per avere dissimulato gli effetti potenzialmente nocivi del PFOA, soprattutto come perturbatore immunitario (ma anche endocrino e cancerogeno).
- **Fra i coloranti**, i caramelli di solfito (E150b e E150d) alterano specificamente il sistema immunitario.
- Gli oli minerali (MOH) sono miscele di idrocarburi saturi di olio minerale (MOSH) e idrocarburi aromatici di olio minerale (MOAH) prodotti dal petrolio. Sono abbondantemente usati negli inchiostri da stampa ma anche negli adesivi per imballaggi di carta e cartone, soprattutto se riciclati. Il problema è che possono migrare negli alimenti. Purtroppo gli acidi grassi degli oli minerali, in particolare i MOSH, sono degradati dal fegato in un tempo lunghissimo. Possono accumularsi nei grassi corporei, ma anche nei gangli linfatici, nella

milza e nel fegato. È stata dimostrata nel ratto un'immunotossicità conseguente a esposizione a MOSH.

- Come i **PCB**, le **diossine** fanno parte degli inquinanti organici persistenti (POP), con lunga durata di vita a causa della scarsa biodegradabilità. Il termine raggruppa più di 75 molecole diverse, la più nota delle quali è la TCDD o *diossina di Seveso*. Oltre ad essere cancerogena, le diossine sono implicate in disturbi del sistema immunitario.

Limitate il consumo di carni rosse

Per il contenuto di acido arachidonico della famiglia degli omega 6, precursore delle prostaglandine con effetti pro-infiammatori, di ferro (v. parte dedicata) e, se grigliata, per la forte presenza di corpi di Maillard, per le endotossine potenzialmente presenti nella carne e per gli effetti sul microbiota intestinale di una forte ingestione, mi sento di consigliarvi di limitare il consumo di carne rossa. L'ideale sarebbe una porzione ogni 9-10 giorni, ma ancora meglio sarebbe evitarla a favore di pesce e carne bianca, soprattutto dove esistono problemi di origine ambientale. Quindi, se la volete consumare, privilegiate animali non di allevamenti intensivi, nutriti a fieno o al pascolo.

Cosa pensare del digiuno intermittente?

Sono sempre più documentati i benefici del digiuno intermittente e della restrizione calorica soprattutto per un migliore controllo dell'infiammazione, e quindi dello stress ossidativo, ma anche associato a malattie metaboliche o neurodegenerative (159-172). L'importanza di questa pratica alimentare è stata studiata anche nell'ambito delle malattie autoimmuni, sulle quali sembrerebbe avere un effetto positivo (173, 174). La restrizione calorica e il digiuno favoriscono in particolar modo la resistenza allo stress cellulare, probabilmente trasferendo l'energia della crescita e riproduzione al mantenimento, riciclaggio e riparazione. Questa situazione permette di accrescere la protezione e la sopravvivenza attraverso processi sistemici multipli, fra cui l'autofagia (169,175). Si tratta di un meccanismo di degradazione che consente di eliminare i composti cellulari danneggiati, le proteine non funzionali e gli agenti patogeni.

Per quanto riguarda il sostegno della funzionalità immunitaria in caso di infezione virale, al momento sono disponibili pochi dati. Il digiuno intermittente sembrerebbe vantaggioso dopo infezioni batteriche, in quanto libera grandi quantità di LPS (176). In topi sottoposti a digiuno un giorno su due per 9 giorni, si nota un aumento di citochine (TNF- α , MCP-1, IL-6, IL-10, IFN- α , IFN- γ), contemporaneamente a secrezione di cortisolo (177). Sono quindi necessari studi supplementari per conoscere precisamente gli effetti. Tuttavia desidererei che capiste l'importanza di tenere sott'occhio l'apporto proteico, specialmente se avete più di 60 anni o se soffrite di denutrizione proteica. **È fondamentale garantire un apporto sufficiente di proteine animali o vegetali. In realtà, lo stato**

proteico è determinante per garantire un buon funzionamento del sistema immunitario, sia per il rinnovamento cellulare sia per la produzione di anticorpi.

In pratica: se praticate già il digiuno intermittente e da molti mesi non avete perso peso, è un'abitudine adeguata per controllare meglio l'inflammazione. In questo periodo specifico, non vi consiglio di iniziare a farlo (senza supporto da parte di un professionista esperto). Sono troppi i fattori che modificano il modo di vita attuale e sarebbe difficile essere certi di mangiare in maniera equilibrata senza alterare lo stato proteico.

E la dieta chetogenica?

In uno studio pubblicato nel 2019 in *Science Immunology*, una equipe di ricercatori dell'Università di Yale ha evidenziato che un aumento di linfociti T specifici ($\gamma\delta$, gamma delta) è all'origine della produzione di muco polmonare (178). Questa conclusione sembrerebbe a favore della dieta chetogenica per combattere infezioni virali come l'influenza e persino il coronavirus. Più recentemente, nel 2020, un nuovo studio in accordo con il precedente, precisa che la modulazione della produzione di linfociti T sarebbe un meccanismo di protezione volto a ridurre l'inflammazione (179). La dieta chetogenica potrebbe d'altra parte attivare l'inflammazione immediata conseguente a un'infezione inibendo quelli che chiamiamo inflammasomi, strutture proteiche coinvolte nella risposta immunitaria innata (180). Una dieta chetonica di lunga durata e squilibrata, invece, soprattutto in caso di apporto calorico insufficiente, può alterare il microbiota intestinale e il metabolismo del cortisolo, ma anche e soprattutto cronicizzare un'inflammazione di basso grado, cosa che renderebbe l'organismo più soggetto a infezioni.

In pratica: Se seguite una dieta chetogenica da molti mesi e non avete notato un cambiamento dello stato di salute né avete perso peso, muscolatura o vitalità, non c'è motivo per smettere, se desiderate continuare. Negli altri casi e se ancora non avete iniziato, sconsiglio di cominciare in questo particolare periodo.

Alcol e immunità

Il consumo eccessivo di alcol, soprattutto in maniera cronica, altera il funzionamento del sistema immunitario (181). Gli studi condotti sull'uomo e sugli animali hanno messo in evidenza che un consumo eccessivo altera la risposta immunitaria innata ma anche quella adattativa riducendo il numero di linfociti B e T (182,183), la loro differenziazione e aumentando la produzione di autoanticorpi contro il fegato, che provocano cirrosi (181,184). Insieme alle ipersensibilità e allergie aumentano i rischi di infezioni virali e di complicanze (soprattutto polmonite). Sembra che le persone anziane siano più sensibili agli effetti deleteri dell'alcol sull'immunità (185). Gli episodi di *binge drinking* (assunzione di più bevande alcoliche in un tempo più o meno breve) generano effetti

paragonabili a quelli dell'alcolismo cronico per sei mesi, ma si rivelano reversibili dopo un mese di astinenza (186). In caso di esposizione cronica del feto all'alcol, lo sviluppo dei linfociti risulta alterato ed aumenta il rischio di infezioni durante l'infanzia e l'età adulta.

Un limitato consumo cronico (una birra da 330 ml al giorno per le donne e due per gli uomini, per un mese) potrebbe invece esercitare un effetto benefico sull'immunità innata (187). Molti studi hanno per esempio dimostrato una diminuzione dell'incidenza di raffreddore in bevitori moderati di vino (1-2 bicchieri al giorno) (188,189). Nonostante non siano ancora conosciuti i meccanismi precisi, un leggero consumo di alcol (30 g) per 4 settimane esercita effetti epigenetici tali da provocare una riduzione delle citochine pro-infiammatorie e un aumento del tasso di adiponectina, ad azione antinfiammatoria (190-191).

In pratica: se siete in buona salute e bevete l'equivalente di un bicchiere di vino rosso al giorno (biodinamico e possibilmente senza solfiti aggiunti), non sembra esserci alcun rischio di indebolimento del sistema immunitario. Se invece siete fragili, avete più di 60 anni e soprattutto se siete in fase infettiva, il consumo di alcol è da evitare. Non vi sto certo consigliando di mettervi a bere con il pretesto di rafforzare la vostra immunità...

Alimenti, micronutrienti ed estratti vegetali specifici

La quercetina e la cipolla

Esiste un antiossidante particolarmente interessante e sicuramente il più importante per la lotta contro il coronavirus: la quercetina. È una sostanza presente naturalmente nelle cipolle (soprattutto rosse), nei capperi (alimento che ne contiene di più per 100 g: 234 mg), nelle mele non sbucciate, nei frutti di bosco, tè, broccoli e agrumi. Si pensa che la quercetina si concentri negli strati più esterni e nella parte più vicina alla radice (192) delle cipolle. Uno studio dimostra che i pomodori biologici ne contengono più di quelli coltivati in maniera convenzionale (193). La quercetina è presente anche in quasi tutti i mieli (194). L'USDA ha pubblicato tutti i dati dei relativi valori. In Occidente, le principali fonti alimentari sono le cipolle, le mele e il tè (195). Tuttavia gli apporti medi sembrano essere diversi da Paese a Paese e, per esempio, sono due volte maggiori in Spagna che negli Stati Uniti (18,48 mg al giorno invece di 9,79 mg) (196). Anche il ginkgo biloba, utilizzato per le sue proprietà adattogene e antimicrobiche, è ricco di quercetina, come il succo di sambuco (*Sambucus candensis*) (197-199). In generale, tutto il gruppo dei polifenoli esercita effetti benefici sulla regolazione dell'immunità e sul controllo dell'infiammazione (200).

La quercetina è uno degli antiossidanti più studiati per le sue proprietà antinfiammatorie e antivirali (201-203) ed è stata oggetto di numerose pubblicazioni riguardanti la lotta contro il coronavirus (204, 205) e in generale contro l'influenza e l'H5N1 (306,207). Questa sostanza ha dimostrato anche di essere capace di rallentare la progressione del rinovirus (208). Il gruppo dei flavonoidi, a cui appartiene sembra riesca inibire un enzima fondamentale per lo sviluppo del coronavirus: la 3CLproteasi (205,209). Tuttavia la maggior parte degli studi che hanno mostrato un effetto benefico significativo sono stati realizzati *in vitro* o nel topo. Uno studio clinico randomizzato in doppio cieco con placebo eseguito su 1002 persone che avevano assunto da 500 mg a 1 g al giorno per 12 settimane, non ha rilevato effetti significativi sull'incidenza delle infezioni respiratorie. L'assunzione di 1000 mg ha permesso al gruppo di partecipanti dai 40 anni in su di ridurre il numero di giorni di malattia e la gravità dei sintomi (210). Un altro studio condotto solo su donne e con gli stessi dosaggi non ha dimostrato effetti significativi (211). Negli sportivi, 100 mg al giorno hanno permesso di ridurre l'incidenza di infezioni dopo periodi di intenso allenamento (212). In un altro, realizzato su runner dopo una corsa di ultra-trail (160 km), non si è invece riusciti a dimostrare una riduzione delle infezioni post-sforzo (213). L'integrazione di 1 g/giorno per 2 settimane prima di un allenamento quotidiano invernale di 3 ore di bicicletta per tre giorni in una settimana, è riuscita a ridurre l'incidenza di infezioni respiratorie senza però modificare l'adattamento allo stress né la risposta infiammatoria (214).

Purtroppo la quercetina, come gran parte dei flavonoidi, viene assimilata solo per il 3-17 % dall'intestino (203). L'assunzione associata di più flavonoidi consente di migliorarne la biodisponibilità e di sostenere l'immunità in caso di infezioni da rinovirus, adenovirus e coronavirus. Il consumo di alimenti integrali rappresenta quindi un'eccellente soluzione. In realtà, se la matrice alimentare non è alterata, può sfruttare la sinergia d'azione fra vari antiossidanti, per esempio fra la quercetina e la vitamina C, anche se le due molecole entrano in competizione a livello di assimilazione intestinale (215) (ai flavonoidi appartengono molecole che, con la loro presenza, riducono l'impatto sulla glicemia degli zuccheri della frutta e del miele) (216). D'altronde sembra che i flavonoidi migliorino la risposta infiammatoria attraverso strutture specifiche, gli inflammosomi, coinvolti nella risposta immunitaria innata (217-219).

In pratica: Contrariamente a quanto riportano alcuni siti Internet, la quercetina, per quanto importante, non è una molecola miracolosa. Ciò nonostante, dato il contesto e soprattutto se mangiate poca frutta e verdura, una integrazione dell'ordine di 1 g al giorno (500 mg mattina e sera durante i pasti) ne giustifica lo scopo preventivo. Il realtà è l'antiossidante di prima scelta per il coronavirus. **In caso di infezione, raddoppiare la dose.** Consiglio comunque di associarvi sempre verdure ricche di flavonoidi e di bere tè durante tutta la giornata.

Esempio di prodotti: quercetina della Nutrixeal e di Sunday Natural.

Il tè verde

Il tè, nero o verde, è una delle principali fonti alimentari di flavonoidi, in particolare di epicatechine (220). Il tè verde ha in più la specificità di essere ricco di EGCG (epigallocatechine) che sembra siano attive nella lotta contro il virus dell'influenza, ma anche in generale contro le infezioni respiratorie virali. Tuttavia la maggior parte degli studi è stata eseguita *in vitro* (221-225). Il gruppo delle epicatechine è importante dal punto di vista del sostegno dell'immunità. Ne sono ricchi i frutti di bosco, come i mirtilli, ma anche le mele e l'uva sultanina.

In pratica: Bere 2-5 tazze di tè verde bio al giorno, infuso a una temperatura massima di 85° C più a lungo possibile.

L'aglio

L'aglio è stato utilizzato dalla medicina naturale sin dall'antichità. Persino Pasteur, nel 1858, ha pubblicato un saggio sulle sue proprietà. L'allicina e l'ajoene sono i principi attivi che si sono dimostrati più interessanti, in particolare per favorire i batteri benefici del microbiota intestinale attraverso un'attività inibitoria di alcuni enzimi contenenti gruppi sulfidrilici (226). Il consumo giornaliero di aglio potrebbe far aumentare le cellule NK e in generale la capacità del midollo osseo di produrre cellule immunitarie (227,228). Sembra che l'aglio riduca anche l'attività virale in caso di

infezione (229-231). Gran parte di questi studi sono tuttavia stati eseguiti *in vitro* o a partire da estratti concentrati di aglio. Due revisioni sistematiche *Cochrane*, pubblicate nel 2012 e 2014, sostenevano che non si avevano abbastanza conferme, in base ai dati, dell'utilità di consumare aglio come alimento per prevenire il raffreddore (232,233). Ciò non toglie che mangiare aglio può essere utile, soprattutto per i composti zolfo che contiene e che contribuiscono a controllare meglio lo stress ossidativo, essenziale per la regolazione dell'immunità (234,235).

In pratica: Se desiderate ottenere il meglio dell'aglio, lo dovete consumare tutti i giorni, preferibilmente crudo e masticarlo a lungo per attivare l'allicina. Il consumo di aglio marinato in olio può essere un buon compromesso fra benefici nutrizionali, tolleranza digestiva e di chi vi sta vicino (soprattutto in periodo di isolamento!).

La propoli

La propoli è prodotta dalle api per garantire la salute dell'alveare (236,237). Gli Egizi hanno rubato l'idea, ricoprendo le mummie di questa famosa sostanza, che contiene più di 180 composti, fra cui alcune molecole attive come le resine, i flavonoidi e gli oli essenziali (238). La propoli possiede proprietà antibatteriche particolarmente potenti (239), antimicotiche (anche contro la *Candida albicans*) (240), e antivirali, specialmente contro l'HIV, l'herpes, l'influenza e il raffreddore (241-246). In particolare contribuisce a migliorare l'attività dei linfociti CD4+. Una delle ragioni che potrebbe spiegare le sue proprietà è l'alto contenuto di flavonoidi e acido cinnamico (241-247).

In pratica: Usare 20 gocce 3 volte al dì (1 goccia per kg di peso corporeo al giorno) di tintura madre di propoli bio. In generale si può usare anche per infezioni del cavo orale o orofaringee (241), meglio se in forma spray o come gomma da masticare. 20-25 gocce in acqua 3 volte al dì. Esempio: Propolia o spray Sunday Natural.

La vitamina C

Da lungo tempo è stato riconosciuto alla vitamina C un ruolo di potenziamento dell'immunità (248,249). Chi non ha mai avuto il consiglio di bere un bel bicchiere di succo d'arancia la mattina d'inverno per non ammalarsi? Io sicuramente sì: ricordo ancora la professoressa di matematica del liceo che ci chiedeva se avevamo bevuto il succo d'arancia a colazione... se avesse saputo che avrei scritto qualcosa su questo argomento venti anni dopo... ma questa è un'altra storia!

La vitamina C (e non il bicchiere di succo d'arancia) presenta in effetti la specificità di concentrarsi soprattutto nei leucociti, linfociti e macrofagi (249). Favorisce quella che si definisce la chemiotassi (proprietà delle cellule di deformarsi per spostarsi), migliora la capacità dei neutrofili di uccidere i virus per mezzo di un effetto pro-ossidativo, stimola la produzione di interferone-gamma e la proliferazione dei linfociti (250-252). Possiede però un'altra specificità che la pone al centro del

dibattito scientifico. Se associata a ioni metallici liberi come ferro e rame esercita una vera e propria attività virucida, producendo radicali liberi come perossido di idrogeno, attraverso una reazione ben nota ai biologi: la reazione di Fenton (253,254). Basandosi su questo meccanismo, il Dr. Fred Klenner ha utilizzato sin dal 1949 iniezioni endovenose di vitamina C per trattare la poliomielite e altre infezioni virali (255). Linus Pauling, doppio premio Nobel, per la chimica e per la pace, studiò a fondo le proprietà terapeutiche della vitamina C (256). Divenuto celebre, propose in alcuni protocolli fino a 18 g al giorno di questa vitamina. Per capire bene una delle sue proprietà, bisogna sapere che in condizioni normali il ferro dell'organismo è legato a proteine e non esiste in forma libera. Normalmente la vitamina C non interagisce con il ferro, ma, in caso di ipossia o di setticemia, esso può essere liberato dalla ferritina divenendo citotossico, soprattutto se sono presenti anche citochine pro-infiammatorie (257). Il Prof. Seo ha messo in evidenza, in un modello di ischemia epatica nel topo, una diminuzione delle lesioni ossidative dopo perfusione di 30 mg/kg e 100 mg/kg di vitamina C, e, al contrario, un importante effetto dannoso pro-ossidativo a dosi di 300 mg/kg e 1000 mg/kg. Il Dr. Kuck e colleghi hanno dimostrato che le complicanze dell'ischemia sarebbero in parte dovute all'esaurimento di vitamina C intracellulare a causa della liberazione di emoglobina libera (259). Nello stesso studio, l'aggiunta di una concentrazione fisiologica di ascorbato (60 μmol/l) ha ridotto l'aumento della permeabilità endoteliale mediata dall'emoglobina libera. Tuttavia, in assenza di eme o di ferro libero, questo effetto è molto attenuato. Grandi quantità di vitamina C (750 mg/kg di peso corporeo) non inducono variazioni dei marcatori dello stress ossidativo (260). Bisogna superare la dose di 100 g al giorno per constatare un effetto, utile per esempio in caso di trattamento oncologico (261). Una revisione sistematica che include 8 studi randomizzati controllati ha confermato che una iniezione endovenosa di 1-2 g di vitamina C può ridurre il rischio di fibrillazione in pazienti operati al cuore (262). Questa proprietà spiega quindi una situazione che sembrerebbe paradossale, che la vitamina C ha un ruolo antiossidante a debole concentrazione e pro-ossidativo se somministrata per via endovenosa (263-264). Una revisione sistematica ha riassunto i dati di 60 studi sugli effetti di una integrazione di vitamina C (minimo 1 g) sui rischi di insorgenza di raffreddore (265). Nei sei studi principali non è stato constatato alcun effetto, tranne una diminuzione del 5 % della durata dei sintomi. Tre studi più modesti hanno rivelato una diminuzione dell'incidenza del 50 % in pazienti sottoposti a stress, ma soprattutto carenti di vitamina C. Sembrava che i sintomi di influenza (starnuti, congestione nasale) calassero secondo meccanismi simili a quelli dei farmaci antistaminici (266). Una revisione sistematica comparsa in *Cochrane* nel 2013 ha analizzato i risultati di 72 studi condotti in doppio cieco e randomizzati, di un'integrazione di un minimo di 200 mg di vitamina C sulla prevenzione dell'insorgenza di raffreddore. È stato dimostrato che tale quantità permetteva di ridurre il rischio soltanto del 5 %, tranne che negli sportivi regolari (-52%), anche perché sono sottoposti a un forte stress ossidativo (267). Un'altra meta-analisi ha invece messo in evidenza che

l'integrazione permette di ridurre l'intensità dei sintomi e la durata dell'infezione in media di 10 ore (268). Secondo una revisione sistematica comparsa in *Cochrane*, che riprendeva i risultati di 29 studi controllati, la durata dell'influenza diminuiva in media dell'8 % negli adulti e del 14 % nei bambini dopo un'assunzione quotidiana di 1-2 g di vitamina C. In caso di polmonite, tre studi controllati notavano una riduzione di incidenza di almeno l'80 % in seguito a integrazione. Anche un saggio randomizzato inglese ha evidenziato un significativo beneficio in pazienti anziani ospedalizzati per polmonite o bronchite. Tutti gli altri studi controllati condotti hanno riferito un'incidenza di polmonite significativamente minore nei gruppi che avevano assunto vitamina C come integratore. Uno studio *in vitro*, condotto sin dal 1978 sul coronavirus aviario ha rivelato che l'integrazione di vitamina C aumentava la resistenza delle cellule polmonari (271). Ha dimostrato inoltre che in caso di infezione da SARS-coronavirus le funzioni immunitarie sono rafforzate (272). Una revisione sistematica di 12 studi condotti in ambito militare o sportivo, di cui 8 controllati e randomizzati in doppio cieco, ha analizzato gli effetti di una integrazione sull'aumento di rischio di infezioni respiratorie. Cinque di essi hanno mostrato una diminuzione del 45-91 % dell'incidenza di infezioni e altri tre hanno trovato un calo dall'80 al 100 % del rischio di polmonite. Un altro studio ha messo in evidenza, nel topo, una diminuzione della mortalità dose-dipendente della vitamina C conseguente a una polmonite indotta da virus H1N1: i primi a essere protetti erano i mitocondri e si aveva una riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie (273). Questo effetto protettivo è stato confermato per molte altre infezioni virali, in particolare l'herpes, contro il quale sembra efficace un apporto per via orale o endovenosa (274-276). Vorrei far notare che i pazienti affetti da infezioni virali gravi presentano tassi plasmatici bassi di vitamina C, dovuti a un maggiore consumo metabolico (263,277).

Riassumendo, gli effetti preventivi dell'integrazione sembrano limitati soprattutto a chi è carente di vitamina C, o "a rischio". Tre meta-analisi *Cochrane* hanno cercato di studiare l'effetto di una somministrazione quotidiana di 200 mg di vitamina C sull'incidenza, la gravità e la durata delle infezioni (278). La conclusione è che solo le persone esposte a freddo estremo o a intenso stress fisico sembrano trarre beneficio da un trattamento profilattico. In compenso sembra che la vitamina C abbia un effetto benefico sulla gravità e la durata dei sintomi. Anche i fumatori hanno interesse a tenere sotto controllo l'apporto di questa vitamina, non solo per rafforzare le difese, ma anche per migliorare la capacità polmonare (279). Gli effetti terapeutici di una integrazione sembrano però significativi soprattutto per le persone anziane a rischio respiratorio in seguito a infezione virale, in particolare polmonite. Un apporto di 1-2 g al giorno di vitamina C è sufficiente e molto consigliato agli anziani e ai fumatori. **La stesura di un protocollo che prevede dosi forti e per via endovenosa si rivela un approccio utile a essere esplorato nell'ambito della ricerca di soluzioni terapeutiche per il Covid-19.**

In pratica: Durante l'isolamento, privilegiare per quanto possibile un'alimentazione ricca di frutta e verdura crude, in particolare cavoli, secondo la tolleranza personale, fresche e di stagione, o surgelate. Spremere più spesso possibile succo di limone sugli alimenti. Consiglio un'integrazione di 1-2 g di vitamina C in forma semplice: vanno bene l'ascorbato di sodio o di calcio o l'acido ascorbico. Le forme cosiddette retard o liposomali sono molto costose rispetto ai benefici che portano. Analogamente gli integratori alimentari che associano flavonoidi alla vitamina C non sono necessari, la loro sinergia d'azione è valida solo quando sono integrati in una matrice alimentare, quindi è l'alimento e non l'integratore che svolge il ruolo specifico. Le compresse di acerola possono essere una soluzione, ma verificate il contenuto di vitamina C. Un esempio di marketing abusivo... È importante assumere a inizio integrazione la dose massima, per esempio 4 volte al giorno, e in caso di infezione, dosi più frequenti, fino a ogni ora.

La vitamina D

La vitamina D è un regolatore fondamentale delle difese immunitaria contro le infezioni, sia dell'immunità innata che di quella adattativa (280,281). I suoi effetti sono: stimolazione dei macrofagi, differenziazione dei linfociti B e T, maturazione delle cellule dendritiche, modulazione dell'espressione del TNF- α e del CMH, produzione di composti biocidi (come le defensine) o pro-ossidanti. Regola anche le citochine prodotte dalle cellule *natural killer* (Interferon- γ) (282). La vitamina D3 è considerata un potente immunomodulatore e regolatore dell'infiammazione (283). Possiede inoltre una specificità nel mondo delle vitamine: quella di legarsi ai recettori di più di 400 tipi cellulari diversi (VDR) per autoregolare la propria sintesi (attività detta autocrina) (284). D'altronde si tratta di una delle ragioni per cui è considerata più un ormone che una vitamina. Il recettore VDR delle cellule intestinali interviene per esempio nella conservazione dell'integrità della mucosa, nel controllo dell'infiammazione e nella regolazione immunitaria (285). La capacità di autoregolazione sembra particolarmente importante per il sistema immunitario.

Attualmente non esistono studi specifici sugli effetti della vitamina D nel caso del Covid-19. Va notato, tuttavia, che questo virus insorge nel periodo invernale, quindi quando è maggiore il rischio di deficit, in particolare delle persone anziane che hanno la tendenza a rimanere in casa e hanno perso gran parte della loro capacità di sintetizzare la vitamina D3 (286-288). Ad ogni modo non esiste un legame diretto di causa effetto. Secondo un (unico) studio, in seguito a un'infezione da coronavirus nel vitello si sarebbero abbassati i livelli di vitamina D ed E (rispettivamente del 51 e 82 %) (289). La ricerca non permette però di estrapolare il dato nell'uomo e con altri tipi di coronavirus, né di sapere se un'integrazione porterebbe benefici. La connessione fra deficit di vitamina D3 e infezioni virali è comunque accertata in numerose patologie, come HIV o epatite B (282): chi soffre di HIV presenta spesso un deficit cronico di questa vitamina. Anche gli alti livelli di espressione del

recettore alla vitamina D in queste persone (VDR) sono associati a una migliore resistenza naturale all'infezione. Al contrario, la carenza di vitamina D è legata a una maggiore infiammazione e attivazione immunitaria, a un basso livello di linfociti (CD4+), a una progressione più rapida della malattia e a una durata di sopravvivenza più breve nei pazienti infetti. L'integrazione di vitamina D in caso di carenza e il ritorno a valori normali possono migliorare il recupero immunologico durante la terapia e persino ridurre la mortalità di pazienti infetti da HIV. Una revisione sistematica ha analizzato i risultati di 25 studi controllati randomizzati (11.312 partecipanti da 0 a 95 anni) (290). **L'integrazione di vitamina D ha ridotto del 12 % il rischio di infezioni acute delle vie respiratorie in tutti i partecipanti. Le persone che l'hanno assunta quotidianamente o settimanalmente hanno visto diminuire il rischio del 19 %, rispetto al 3 % di chi aveva assunto forti dosi isolate. A tassi iniziali bassi (< 25 nmol/l) il beneficio saliva al 30 % di riduzione dei rischi.** L'integrazione non ha però alcun effetto sui rischi di complicanze gravi. Un'altra revisione sistematica conferma la convenienza di una integrazione giornaliera (291). **Uno studio di coorte americano (*Health and Nutrition Examination Survey*) su 18.883 partecipanti, pubblicato su *JAMA* ha messo in evidenza che chi aveva un tasso plasmatico di vitamina D inferiore a 10 ng/l presentava un rischio respiratorio acuto maggiore di 1,4 volte rispetto a chi aveva un tasso superiore a 30 ng/l (292).** I rischi di complicanze polmonari, aumento dell'infiammazione e riduzione dell'immunità presente a livello del muco erano invece molto aumentati. **In caso di ospedalizzazione, i pazienti affetti da influenza e che presentano un basso livello di vitamina D3 sono considerati i primi a rischio di complicanze respiratorie e mortalità (293-295).** Uno studio clinico pubblicato sul *JAMA* nel 2014 su 475 pazienti carenti di vitamina D che avevano assunto integratori non ha invece riscontrato effetti positivi né sul rischio di mortalità né sulla durata di ricovero (296). I pazienti che andavano incontro a meno complicanze e restavano meno tempo in ospedale erano quelli che avevano tassi plasmatici più alti. D'altra parte, gli individui con un tasso ottimale di vitamina D sono quelli meno soggetti alle infezioni in seguito a vaccinazioni, in particolare antinfluenzali (297,284).

Quale dosaggio? Per ottimizzare la risposta immunitaria, consiglio un apporto quotidiano di 1000 UI più efficace di un'assunzione unica a dose maggiore (298,299). Secondo una meta-analisi pubblicata su *PLOs one*, gli studi che avevano dimostrato una riduzione dei rischi di infezioni delle vie respiratorie proponevano dosi quotidiane fra 300 e 2000 UI (300). Tuttavia la risposta dell'organismo in seguito all'integrazione sembrava variare molto da individuo a individuo. Si considera che per ogni 100 UI consumate, il tasso plasmatico salga in media di 1ng/ml (o 2,5 nmol/l). Così, per raggiungere un valore di 465 nmol/l, sarebbero necessarie in media 3000 UI. Sembra però che, se il valore iniziale è molto basso, l'organismo sia capace di far salire rapidamente il tasso passando da 15 a 20 ng/ml (280). Esiste comunque una forte variabilità individuale. Le cellule immunitarie dispongono in effetti di più di 23.000 siti recettori VDR diversi e alla integrazione reagiscono più di 9000 aree di cromatina

(301,302). Sembrerebbe quindi che la reazione del sistema immunitario all'integrazione di vitamina D vari da individuo a individuo in funzione del polimorfismo del recettore VDR.

In pratica: Nel contesto dell'infezione da Covid-19, l'integrazione di vitamina D, soprattutto in questo periodo dell'anno (fine inverno) sembra essere una delle priorità. Se sapete di esserne carenti o se siete positivi al test, potete usare la consueta posologia di **75 UI al giorno per kg di peso corporeo**. Se non conoscete il vostro valore e avete più di 60 anni, consiglio di ricorrere in ogni caso a questa dose. Se avete meno di 60 anni, non siete carenti o non conoscete il vostro valore, consiglio di assumere nelle prossime settimane una dose di 1000-3000 UI. L'ideale sarebbe conoscere il proprio valore per adattare la posologia. Nei bambini da 1 a 5 anni, non sono stati dimostrati maggiori effetti benefici dell'uso di una dose forte (2000 UI contro 400 UI) per diminuire il rischio di infezioni respiratorie (303), quindi consiglio 400 UI al dì.

Esempio di prodotti: D-Nat 1000 (Thérascience) o Vitamine D3 1000 UI (Sunday Natural) da prendere preferibilmente la sera.

La vitamina E

Anche questa vitamina è conosciuta per le sue proprietà antiossidanti, soprattutto per la prevenzione cardiovascolare e dell'invecchiamento cerebrale. Inoltre esercita effetti particolarmente importanti su buon funzionamento del sistema immunitario, soprattutto di persone di più di 65 anni o per migliorare la risposta al vaccino antinfluenzale (304,305). Essa protegge le cellule dell'immunità dai danni legati allo stress ossidativo e la sua concentrazione è più alta in quelle soggette a danni; permette anche una migliore risposta dei macrofagi nelle reazioni infiammatorie, modulando le PGE2 e le COX, ma anche una più efficace induzione delle cellule dendritiche, dei *natural killer*, nelle persone sopra 90 anni, e una maggiore produzione di anticorpi (306,307). Molti studi di intervento condotti sull'uomo hanno riferito una proliferazione linfocitaria, una maggiore produzione di citochine (IL-2 e IL-6) in seguito all'integrazione di una dose molto alta. Tuttavia altri studi non hanno trovato benefici, e si è persino dimostrata una diminuzione della proliferazione di linfociti. Queste differenze si spiegano prima di tutto con i dosaggi usati, l'età dei partecipanti e le diverse metodologie (305). Alcuni hanno ottenuto una diminuzione dell'incidenza di infezioni respiratorie o del raffreddore, ma per lo più quando i partecipanti erano fumatori o in caso di associazione con altri antiossidanti come il **beta-carotene** (308,309). Sembra che un deficit di questa vitamina faccia aumentare l'intensità delle affezioni da virus coxsackia B3 (una forma di virus a RNA) del topo (310), soprattutto se associate a un deficit di **selenio** (311). Nella parte in cui ho descritto la vitamina D ho accennato al fatto che la carenza di entrambe queste vitamine aumenta l'infezione al coronavirus nel vitello (289). Alcuni scienziati consigliano di aumentare le dosi di almeno 100 mg al dì negli anziani (312). Gli studi si basano su quantità di più di 200 mg al dì di alfa-tocoferolo, forma standard di

vitamina E proposta come integratore alimentare. Le raccomandazioni ufficiali per gli adulti sono molto inferiori, dell'ordine di 12-30 mg. Una quantità del genere (100 mg al dì) porta obbligatoriamente all'integrazione, perché un apporto alimentare superiore a 15-20 mg è difficilmente raggiungibile, tranne che se si consumano grandi quantità di semi oleaginosi.

In pratica: Consumare almeno 60 g di semi oleaginosi al giorno (soprattutto mandorle), pesci grassi piccoli e oli vegetali secondo le precedenti raccomandazioni è il modo migliore per aumentare l'apporto. In caso di integrazione, privilegiare una forma naturale che contenga tutti gli isomeri della vitamina E (non solo l'alfa-tocoferolo) in dosi di 15-30 mg al giorno.

Esempio di prodotti: Vitamina E liquida del laboratorio Solgar disponibile in farmacia.

La vitamina A

La vitamina A è una vitamina antiossidante studiata di solito per i suoi effetti sul sistema immunitario. I carotenoidi, famiglia alla quale appartiene, sono tutti egualmente importanti ma per semplificare parlerò qui solo di vitamina A. Essa partecipa alla costituzione del sistema linfatico, alla regolazione delle citochine, al buon funzionamento dei macrofagi, dei linfociti T e B e alla produzione di IgA (313). Nel morbillo, rafforza la risposta immunitaria innata delle cellule non infettate rendendole più resistenti. Tuttavia l'interesse terapeutico di una sua integrazione per rafforzare l'immunità varia enormemente in funzione delle infezioni interessate. Le patologie per cui si è dimostrata più efficace sono il morbillo e la sua principale complicanza (polmonite), le gastroenteriti, la malaria, le malattie respiratorie e l'HIV (314). Gli effetti della sua carenza (non deficit) sono stati studiati soprattutto nei bambini denutriti dei paesi in via di sviluppo. La carenza di vitamina A provoca un'alterazione patologica dell'epitelio delle vie respiratorie, una minor produzione di muco e di cellule immunitarie locali (315,313). Tale carenza è associata anche a un aumento di infezioni delle basse vie respiratorie. Nell'animale, provoca una minore efficacia del vaccino contro il coronavirus e maggiore sensibilità alle infezioni respiratorie (316). Gli effetti di un'infezione respiratoria vicina al coronavirus nei polli sono risultati più gravi quando l'alimentazione era povera di vitamina A (317).

In pratica: Bisogna fare una distinzione fra le principali fonti alimentari di vitamina A, beta-carotene e carotenoidi. La vitamina A è presente essenzialmente nelle frattaglie, burro e in minor misura nelle uova. È possibile anche consumare il precursore vegetale, il beta-carotene, o antiossidanti della famiglia dei carotenoidi in verdure di colore giallo-arancio (patate dolci, carote, zucca), ma anche spinaci, broccoli, pastinaca, albicocche e melone (di stagione).

Sarebbe preferibile, prima di assumere un integratore, eseguire un dosaggio plasmatico di tutto l'insieme di carotenoidi, soprattutto se si è fumatori, anche perché un'ipervitaminosi è dannosa e a grandi dosaggi (almeno 10 volte quelli consigliati qui) aumenta il rischio di tumore polmonare nei pazienti a rischio (fumatori o esposti all'amianto) (318-321).

Posologia: 600-800 µg al giorno. Esempio di prodotto: A-mulsion.

Il selenio

Il selenio è un micronutriente essenziale. Si tratta del cofattore indispensabile per un enzima che ha un ruolo centrale nel controllo dello stress ossidativo in caso di infezione: la GPX (glutathionperossidasi) (322,323). Il deficit di selenio è stato associato a un aumento del rischio di infezione virale, in particolare influenza ed enterovirus di tipo coxsachie (associato a deficit di vitamina E) (324-326). Sembra che la mancanza di selenio non solo riduca la capacità di difesa ossidativa in seguito a infezione influenzale, ma aumenti anche la resistenza al virus, e persino la sua capacità di mutare (327,328).

In pratica: Consumare alimenti ricchi di selenio (pesce, uova, noci brasiliane). Contrariamente a quanto si dica, potete mangiare 3-5 noci brasiliane al giorno, anche se non è l'ideale dal punto di vista ambientalista, senza timore di sovradosaggio. Prima di qualsiasi integrazione è bene determinare il proprio tasso sanguigno con un'analisi di laboratorio. Attenzione: un eccesso di selenio è molto dannoso. L'apporto appropriato è 50-75 µg sotto forma di L-selenometionina.

Esempio di prodotti: Sélénium chélaté (Nutrixeal) o Sélénium Bio (Sunday Natural).

Lo zinco

Lo zinco può essere considerato il minerale fondamentale per il sistema immunitario, sia per l'immunità innata che per quella adattativa (329). Una sua carenza (e non semplicemente un deficit) provoca l'atrofia del timo, una forte riduzione dei linfociti plasmatici, un'alterazione delle risposte immunitarie alla mediazione cellulare e umorale e persino la morte (330). Al contrario, in condizioni ottimali si liberano più radicali liberi e citochine e si differenziano i linfociti T CD4+ (329,331). Lo zinco è necessario in particolare per la differenziazione dei sistemi T_H1 e T_H2 ma anche delle TREG (332,333). Dosi basse sono sufficienti a ridurre l'attività della risposta T_H17, e conseguente infiammazione e rischi autoimmuni (334,335). Lo zinco regola la produzione di citochine pro-infiammatorie in seguito al legame fra le LPS e i recettori TLR dei macrofagi (336). **Insomma, è indispensabile.**

La sua integrazione in caso di deficit riesce a restaurare rapidamente le funzioni immunitarie, anche per combattere gli effetti delle infezioni virali (337-340). A questo proposito si racconta di solito un aneddoto. Nel 1979, l'imprenditore George Eby scoprì per caso che consumando pasticche di gluconato di zinco la figlia di 3 anni era guarita in poche ore da un raffreddore (341). L'effetto benefico dell'integrazione di zinco è stato confermato da una revisione sistematica che ha riunito i risultati di 17 trial clinici per un totale di 2121 partecipanti (342). Gli autori hanno dimostrato una riduzione della durata dei sintomi di raffreddore degli adulti di più di 2,6 giorni. Altri studi controllati

randomizzati non hanno invece dato risultati analoghi, pur usando gli stessi sali di zinco (gluconato) (343). Una revisione sistematica *Cochrane* su 18 studi controllati del 2013, aggiornata nel 2015 ha confermato che un apporto di zinco durante le 24 ore successive alla comparsa dei primi sintomi permette di ridurre la durata del raffreddore, ma a dosi inferiori a 75 mg al dì. Secondo gli autori, i dati non sarebbero ancora sufficienti per permettere di consigliare lo zinco a dosi minime a scopo preventivo (344).

È noto d'altronde che lo zinco limita la replicazione dei virus (HIV, herpes, rinovirus, papilloma virus ecc.), compresi quelli dell'influenza e del coronavirus (345). Quest'ultimo studio è stato condotto *in vitro*, ma l'equipe di esperti cinesi che ha pubblicato le raccomandazioni relative alla presa in carico del Covid-19 non scarta la soluzione dell'integrazione con lo zinco. Lo zinco piritione usato in questo studio, attualmente addizionato come antimicotico a prodotti cosmetici e non, è considerato un integratore alimentare. Il bisglicinato e il gluconato di zinco sono le due forme più utilizzate disponibili sul mercato. Fate attenzione perché alte dosi di zinco sembrano essere dannose quanto un deficit. *In vitro*, un eccesso di zinco aumenta le citochine pro-infiammatorie secrete dai monociti e riduce lo sviluppo dei linfociti (346,347). *In vivo*, un apporto di 80 mg al giorno per una settimana ha mostrato effetti immunosoppressivi (348). Gli autori di un altro studio, che propongono 229 mg di zinco al giorno per un mese in persone di più di 70 anni, sono giunti a conclusioni simili, anche se esiste una certa variabilità fra individui (349). Un eccesso di zinco può anche ridurre l'assimilazione intestinale di rame, essenziale per la protezione antiossidante come cofattore della SOD (350). Il deficit di questo minerale può far aumentare il rischio di anemia (351) e di debolezza del sistema immunitario (352). A parte l'aspetto immunitario, lo zinco è considerato anche un fattore di rischio del cancro alla prostata (353).

In pratica: Le fonti migliori sono di origine animale. Ne sono particolarmente ricche le ostriche, ma in questo periodo di isolamento, non sono facili da trovare... ma anche la carne bianca, il pesce o, in misura minore, le uova. Lo zinco di origine vegetale è mal assimilato perché spesso si associa a fattori antinutrizionali, come nei legumi. Ecco perché bisogna tenerli in ammollo almeno 12 ore prima di cuocerli e cuocerli bene. Gli anacardi ne sono ricchi, ma vanno sconsigliati per motivi ecologici e sociali. Una porzione di semi di zucca, di sesamo, di lino o di canapa, pur contenendone molto, non è sufficiente a soddisfare il fabbisogno, perché lo zinco è scarso e mal assorbito. Per quanto riguarda l'integrazione, l'ideale sarebbe arrivare al dosaggio dello zinco eritrocitario. Tuttavia, per la risposta immunitaria, se siete a rischio, vegani o vegetariani, se avete più di 60 anni o se lo volete usare a scopo preventivo, consiglio di assumere da 10 a 15 mg di bisglicinato di zinco.

Esempio di prodotti: Zinc chélaté (Nutrixéal) o Zinc Bio (Sunday Natural).

Il ferro

L'anemia sideropenia, legata a un deficit di ferro, è un importante fattore di indebolimento del sistema immunitario soprattutto per quanto riguarda i rischi di infezioni respiratorie virali (354). Al contrario, un eccesso di ferro allo stato libero genera un forte stress ossidativo, come abbiamo visto, e favorisce le infezioni (355). In realtà la concentrazione di ferro nei macrofagi e negli epatociti aumenta in caso di infezione, soprattutto se di origine virale (356,357). Attualmente non è ben chiaro il ruolo del ferro in fase infettiva. Sappiamo che numerosi virus usano il recettore di superficie TfR1, "guardiano" del metabolismo del ferro, come porta di ingresso di questo elemento nelle cellule. Il meccanismo spiegherebbe il motivo per cui durante un'infezione virale viene coinvolto specificamente il recettore della transferrina, anche se non si sa come (358).

In pratica: È essenziale verificare il valore della propria transferrina in periodo non di infiammazione (in questo caso, chiedete piuttosto al vostro medico di darvi il recettore solubile alla transferrina).

Sconsiglio vivamente di assumere integratori alimentari contenenti ferro, tipo quelli che contengono più minerali, senza avere verificato di esserne carenti.

Per ottimizzare il contenuto di ferro nel sangue senza consumarne allo stato libero e per favorire la sua assimilazione, ecco alcuni consigli: mangiate frutta e verdure crude più fresche possibile ad ogni pasto e spremeteci sopra del succo di limone; non bevete tè o caffè durante i pasti e tenete in ammollo i legumi prima di cuocerli. In generale, tutti i prodotti animali contengono ferro sotto forma ben assimilabile (ferro cosiddetto emnico o Fe^{2+}) tranne il tuorlo d'uovo. Se vi piace il sanguinaccio, un ottimo modo di aumentare l'apporto è consumarlo regolarmente, ma state attenti a non eccedere, e limitate il consumo di carne rossa a una volta a settimana al massimo).

Esempio di prodotti (da 14 a 28 mg al giorno secondo la tolleranza digestiva): Fer Magnesium (Thérascience) o Végifer (Flamant Vert).

Le vitamine del gruppo B

Quando il coronavirus è associato alla **vitamina B2** nel plasma, essa ne riduce lo sviluppo (359).

L'integrazione di **vitamina B3** favorisce la lotta contro lo *Staphylococcus aureus*, sia a titolo preventivo che curativo (360). Inoltre inibisce *in vitro* l'infiltrazione dei neutrofili, quindi l'infiammazione in seguito a lesioni polmonari (361).

La **vitamina B6** svolge un ruolo essenziale per le difese immunitarie. Per quanto riguarda il rischio di riduzione di vitalità e di indebolimento della risposta immunitaria in caso di infezione, si raccomanda ai pazienti affetti da Covid-19 di considerare un'integrazione secondo quanto proposto da una revisione sistematica cinese del 3 marzo 2020 (362).

In pratica: Gli alimenti ricchi di vitamina B6 sono i legumi, le banane, le pere, i pesci grassi, il grano saraceno e il pollo. In caso di integrazione, scegliete 1,4-2 mg al giorno di una forma di piridossal-5-fosfato (P5P), fino ad arrivare a 20 mg al giorno in caso di deficit conclamato o infezione.

Esempio di prodotto: Vitamine B6 (Sunday Natural).

Per le altre vitamine, privilegiare cereali interi e legumi. Se l'alimentazione è squilibrata, integrarla con un prodotto multivitaminico, per esempio nuVitamin' (Nutriving).

La N-acetilcisteina (NAC), la glicina e il glutatione

Il glutatione è un importantissimo fattore di rafforzamento delle difese immunitarie a molti livelli. Si tratta prima di tutto di un antiossidante di prima scelta per il controllo dello stress ossidativo, di cui abbiamo visto in precedenza l'importanza nella risposta immunitaria (363). Permette inoltre di proteggere il fegato dallo stress ossidativo e di promuovere l'eliminazione di molecole estranee, in particolare farmaci o trattamenti alternativi che si possono usare in caso di infezione. Nell'introduzione, ho già parlato del coinvolgimento epatico di chi soffre di complicanze da Covid-19. Il ruolo del glutatione però, non si ferma qui. Nel 2017, alcuni ricercatori lussemburghesi hanno pubblicato uno studio particolarmente interessante su *Cell* (364). Hanno trovato infatti il gene (Gclc) che codifica la sintesi del glutatione. Ora, questo gene deve essere attivo perché i linfociti T agiscano efficacemente contro l'infezione. Il glutatione si comporta da stimolatore del metabolismo di alcune cellule immunitarie. Senza questo prezioso antiossidante, i linfociti T del topo rimangono inattivi. Più di recente, un altro studio ha riscontrato che l'inibizione della sintesi di glutatione aumentava lo stress ossidativo e alterava la differenziazione dei linfociti (365). L'uso di glutammina, aminoacido necessario alle cellule immunitarie, alimenta d'altronde la sintesi di glutatione e quindi la capacità di differenziarsi dei linfociti T.

In pratica: Il glutatione ridotto (forma attiva del glutatione) proposto come integratore alimentare non solo è particolarmente costoso, ma soprattutto viene degradato quasi completamente nell'intestino (366). Non c'è niente di meglio del glutatione prodotto naturalmente dall'organismo a partire da tre composti: la glicina, il glutammato e la cisteina. La **N-acetilcisteina, o NAC** è un derivato solforato molto utile per la sintesi del glutatione. Viene prescritto a dose forte in caso di intossicazione da paracetamolo (367). Se ne consiglia un apporto dell'ordine di 500 mg-1 g al giorno (gli studi citati consigliano dosi tra 0,2 e 2 mg/kg di peso al giorno), insieme a 5-10 g di **glicina** (34,35). La glicina potrebbe essere il substrato che limita la sintesi del glutatione (368). Questa strategia sembra essere più costruttiva del ricorso a un integratore alimentare a base di semplice glutatione. Esempio di prodotti: NAC 2 capsule gelatinose di Nutrixeal + glicina Sunday Natural o Nutrixeal 5 g in un po' d'acqua.

La glutammina

Si tratta di un aminoacido di prima scelta per prevenire le infezioni e che ha suscitato molto interesse sin dalla fine degli anni '90. In realtà il numero di pubblicazioni è passato da circa due all'anno alla

fine degli anni '60 a più di 50 all'anno nei venti anni successivi. Collegandomi a quanto ho detto a proposito del glutatione e del controllo dello stress ossidativo, la glutammina è uno dei precursori di questo potente antiossidante (attraverso il glutammato). Una integrazione nel topo (1 g/ kg di peso corporeo, in associazione con l'alanina) ha messo in evidenza una riduzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione associata (369).

La glutammina è importante per l'immunità per due motivi (370). Da una parte si tratta di un modulatore della funzione delle cellule immunitarie, in particolare linfociti e macrofagi (371,372), grandi utilizzatori di glutammina (373). In caso di infezione il consumo da parte di tutte le cellule del sistema immunitario è simile o superiore a *quello del glucosio* (373,374). *La maggiore richiesta di glutammina da parte di queste cellule, associata* a un maggiore uso da parte di altri tessuti e in particolare il fegato, può provocare un deficit. Questa situazione può contribuire in maniera significativa all'aggravamento delle infezioni e/o aumentare il rischio di ulteriori infezioni. D'altra parte, le cellule intestinali garanti dell'integrità della mucosa ne hanno bisogno anch'esse per il proprio metabolismo. Il loro consumo è quantitativamente maggiore di quello del glucosio (375,376), specialmente per prevenire un'eccessiva permeabilità intestinale e il passaggio di peptidi batterici nel sangue (endotossiemia).

In pratica: La glutammina è essenzialmente presente negli alimenti proteici, vegetali e animali. Con l'alimentazione se ne apportano in media 7 g al giorno (378). Le dosi sperimentali utilizzate per l'integrazione sono generalmente da 15 a 30 g, specialmente nella nutrizione sportiva, parenterale o di pazienti oncologici (379-382). Questa dose va presa solo per pochi giorni. Tuttavia la glutammina interviene anche nel metabolismo delle cellule tumorali, che la utilizzano come fonte energetica, proprio come il glucosio. Sarebbe prudente non superare un'integrazione di 5 g circa nel caso che il periodo si prolungasse.

Esempi di prodotti: Glutamine (Sunday natural) o L-Glutamine (Nutrixeal).

I funghi giapponesi (maitake, reishi, shitake, cordiceps)

Questi funghi sono ricchi di alcuni polisaccaridi, importanti soprattutto per il loro sostegno dell'immunità innata e acquisita: i beta(1,3/1,6)-glucani (383,388). Estratti di **shitake**, ricchi di lentinani, hanno per esempio permesso di ridurre la permeabilità intestinale nell'animale, stimolando la produzione di acidi grassi a catena corta (389,390). Il **cordiceps** è usato in Medicina Tradizionale Cinese per combattere le infezioni virali di tipo epatite, ma sembra che rafforzi anche l'immunità presente a livello del muco intestinale, soprattutto grazie alla sua attività prebiotica (391,392). Il **reishi** è un fungo usato in Cina da più di 2000 anni (293,394). Sono stati identificati più di 300 composti bioattivi, in particolare triterpeni, oltre ai polisaccaridi citati sopra (395). Essi partecipano alla prevenzione di alcune forme di tumori e della neurodegenerazione e rafforzano

l'immunità soprattutto contro i virus (fra cui l'HIV) (396,397), oltre a stimolare l'attività dei macrofagi (30-32).

In pratica: Questi funghi si possono cucinare e mangiare, ma, per quanto riguarda la quantità di beta-glucani, vi consiglio piuttosto un'integrazione di estratti titolati in polisaccaridi e beta-glucani: 3 capsule gelatinose da 500 mg al giorno vicino ai pasti. In caso di infezione, potete raddoppiare la dose.

Esempio di prodotti: RSM (Nutrixéal) o estratti di Reishi o Shitake o Maitake o Cordyceps (Sunday Natural).

L'artemisia (*Artemisia annua*)

Artemisia annua è una pianta usata dalla Medicina Tradizionale Cinese di cui è stata riconosciuta l'azione antiparassitaria, in particolare sulla malaria e sulla babesiosi, co-infezione della malattia di Lyme. Il principio attivo isolato è l'artemisinina presente nella varietà *Artemisia annua* (non *Artemisia afra*, che però ha una certa efficacia dovuta a principi attivi presenti in misura minore) (398). L'artemisia contiene in effetti più di 400 principi attivi. Uno studio di qualità ha rivelato che le due varietà di artemisia avevano un'efficacia superiore al trattamento allopatico della malaria (Malarone, Riamet) e meno del 5 % di effetti indesiderabili rispetto al 43 % di quelli dei farmaci (399). *Artemisia annua* è in grado di curare fino al 95 % dei casi di malaria (400). Essa agisce specificamente in associazione al ferro per generare un potente stress ossidativo che distrugge il plasmodio. Sembra inoltre dotata di interessanti proprietà antivirali, soprattutto contro l'herpes, le epatiti B e C, l'HIV e l'EBV (401,402,398,403) In realtà modula l'attività dei linfociti T CD4+ (404) e di un potente mediatore dell'attività di numerose citochine (TNF- α , IL-1 β , IL-8 e IL-10). Oltre l'artemisinina, nelle diverse varietà di artemisia (*A. annua*, *A. afra* o *A. caruifolia*) sono stati identificati numerosi principi attivi, fra cui l'artenusate e alcuni flavonoidi come l'arcapillina, l'isoramnetina e la cumarina (405). Non esistono ricerche significative sugli effetti di *Artemisia annua* sui coronavirus. Nonostante ciò, dati i buoni risultati con l'HIV, secondo me è una pista da non trascurare. D'altronde avete sentito parlare della speranza che ha portato nei pazienti gravi di Covid-19 la cloroquina (Plaquenil), altro farmaco antimalaria. Non è una molecola paragonabile all'artemisia, ma nell'incertezza e tenuto conto che non ha effetti collaterali, la si potrebbe prendere seriamente in considerazione per un trattamento complementare, se non preventivo in caso di infezione.

In pratica: L'artemisia può essere utilizzata come infuso (preferibilmente in latte intero invece che in acqua, da adattare alla tolleranza individuale), come tintura madre, in polvere (capsule), succo di pianta fresca (1 cucchiaino al giorno di succo ottenuto con estrattore) o macerata a freddo. In caso di infezione è importante consumare l'insieme dei principi attivi nell'ordine di 5 mg per litro. Ne potete per esempio bere questa quantità ogni giorno o prendere 3 capsule gelatinose da 500 mg mattina,

mezzogiorno e sera per 7-10 giorni, poi ridurre la dose a 1,5 g al giorno (dose preventiva), alternata ad altri trattamenti, per esempio 2 settimane al mese (non assunzione continuativa). Questa pianta non è autorizzata come integratore in Italia. Se desiderate coltivarla, vi consiglio di rivolgervi all'erborista Christophe Bernard; potete trovarne i semi da Kokopelli. Su Internet l'artemisia è offerta in vendita da siti stranieri.

Il poligono del Giappone

Questa pianta erbacea coltivata in Cina, Corea, Giappone e Siberia è conosciuta per la sua azione sulla malattia di Lyme: permette di ridurre la cascata infiammatoria indotta dalla *Borrelia*. Sembra che abbia anche effetti antivirali ed è stata oggetto di parecchi studi *in vitro* relativi all'influenza, herpes, coxsachie, epatite B e EBV (406-410). Contiene in particolare due potenti antiossidanti: il resveratrolo e l'emodina. *In vitro* è capace di stimolare l'espressione di una citochina importante nel controllo dell'immunità: l'interferone beta (IFN- β). Potete trovarlo nel sito Diétanat (500 mg 4 volte al giorno).

L'echinacea

L'echinacea, riconosciuta come pianta di prima scelta per trattare infezioni virali, in particolare respiratorie, è stata oggetto di numerose pubblicazioni, comprese revisioni sistematiche prestigiose sul *JAMA* o *Cochrane* (411-413). La sua efficacia sembra maggiore come preventivo. In pratica, consiglio regolarmente i prodotti del laboratorio Phytoprevent (EPS) sotto forma unitaria o associata a Cipresso (disponibili in farmacia) in dose equivalente a un cucchiaino in un po' d'acqua due volte al dì.

Consigli supplementari per rafforzare le difese immunitarie

Sonno e sistema immunitario

Il sonno e il sistema immunitario sono intimamente connessi in maniera bidirezionale (31). Infatti l'attivazione del sistema immunitario altera il sonno e il sonno influenza tutte le capacità di difesa del corpo. È un vero e proprio circolo vizioso. Una mancanza di sonno favorisce, per esempio, la secrezione di citochine pro-infiammatorie nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (TNF- α , IL-1 e IL-6) che a loro volta alterano la qualità del sonno (414-415). La stimolazione del sistema immunitario scatena una risposta infiammatoria che può, secondo l'importanza e la durata, aumentare la durata del sonno. Si potrebbe trattare di un adattamento ormonale allo stato infettivo, per creare un ambiente favorevole alla lotta del sistema immunitario contro l'agente patogeno. In realtà un sonno di buona qualità induce una migliore omeostasi dell'infiammazione modificando la produzione di citochine (416). Per esempio, i linfociti T naive favoriscono la produzione notturna di citochine pro-infiammatorie come l'L-12, mentre i linfociti citotossici stimolano la secrezione di citochine antinfiammatorie (IL-10) di giorno (416). Una privazione o perturbazione del sonno aumentano l'infiammazione di basso grado delle patologie associate, come il diabete, i rischi cardiovascolari e le malattie neurodegenerative. La mancanza di sonno accresce anche il rischio di infezioni virali batteriche e parassitarie. Sembra quasi che le cellule immunitarie non riescano a disporre dell'energia necessaria, che normalmente usano durante il sonno (417). Più la durata del sonno è breve, più aumenta il rischio di prendere un raffreddore (418). In generale, un sonno alterato riduce il numero di linfociti, diminuisce l'espressione del sistema HLA-DR, aumenta il tasso di citochine pro-infiammatorie e sconvolge la differenziazione dei linfociti CD4+ e CD8+. La privazione del sonno altera anche la secrezione di ormoni steroidi che a loro volta influenzano la qualità del sonno, chiudendo così il circolo vizioso. **In conclusione, e molto semplicemente, migliore è il vostro sonno, più forti sono le difese immunitarie! Il sonno è uno dei pilastri della salute.**

Attività fisica e sistema immunitario

Questo è un argomento particolare. È assodato che l'attività fisica esercita effetti benefici sul sistema immunitario e sulla salute in generale, compreso per i malati che riescono a praticarla (419-421). Anche le persone anziane hanno interesse a mantenersi attive fisicamente per migliorare le difese immunitarie, soprattutto per la perdita di massa muscolare e le alterazioni metaboliche conseguenti all'età (422). L'attività fisica permette anche di rallentare l'atrofia del timo (associata a un aumento di IL-6), aumentare la produzione di linfociti T, citochine antinfiammatorie (IL-7) e limitare la polarizzazione T_H17, riducendo il rischio di patologie infiammatorie croniche o autoimmuni. Tutto questo è stato dimostrato da uno studio che ha analizzato lo stato del sistema immunitario di 125 adulti di età compresa fra 55 e 79 anni e che avevano praticato il ciclismo per gran parte della vita

(423). Secondo una revisione sistematica *Cochrane* che aveva analizzato 11 trial clinici che includevano 904 partecipanti, la pratica di un'attività fisica nei 30 giorni che precedono l'influenza sembra ridurre la durata della malattia. Gli autori, però, non sono in grado di confermare l'importanza di questa pratica preinfettiva perché le differenze non sono significative (424). Al contrario, la sedentarietà è un provato fattore di rischio per la salute e l'aumento di numerose patologie metaboliche (425). Analogamente, un'attività regolare intensa o di lunga durata rende più fragile il sistema immunitario e aumenta il rischio di infezione delle vie respiratorie durante le 24-48 ore successive alla pratica (426).

Per quanto riguarda la necessità di isolamento, non è semplice mantenere un adeguato livello di esercizio fisico. In questo senso, numerosi allenatori e siti Internet propongono video e consigli di cui possono trarre beneficio persone in buone condizioni fisiche (427). Sicuramente è importante ventilare bene la stanza, perché in luoghi chiusi aumenta il rischio di infezioni (428). Nell'ambito della lotta contro il Covid-19, sono state stabilite alcune raccomandazioni (429,430). Un'alternativa per i ciclisti è la cyclette, ma tutti l'hanno capito, basta vedere come sono esaurite nei negozi! A seconda del vostro livello fisico, potete eseguire proficuamente allenamenti di 20-30 minuti variando l'intensità dello sforzo. Altre raccomandazioni (431) sono in particolare per attività come yoga o tai chi quan, che si rivelano un'ottima soluzione per chi le pratica regolarmente o per le persone anziane (432).

Gestione delle emozioni e sistema immunitario

È ormai assodato da molti decenni che lo stress psicologico è un fattore che può alterare fortemente il sistema immunitario, in particolare aumentando le infezioni respiratorie, l'asma e la rinite allergica (433-435). Secondo un recente studio dell'agosto 2019, la misura del livello di stress valutata secondo la variabilità cardiaca potrebbe rappresentare un indicatore della vulnerabilità immunitaria (436). Una revisione sistematica che ha analizzato i risultati di 24 studi prospettivi, ha valutato un aumento del 21 % del rischio di sviluppare un'infezione respiratoria in caso di stress psicologico (24). In base a un questionario compilato da 394 persone in buona salute che avevano sofferto di raffreddore virale, si è dimostrato che la relazione fra livello e frequenza dei sintomi e stress psicologico è dose-dipendente (437). La diminuzione delle difese immunitarie presenti a livello del muco sembra dipendere dallo stress cronico (438). Anche i bambini ne soffrono (439). Di recente, l'equipe di ricerca dell'INSERM diretta da Sophie Ugolini ha messo in evidenza che l'indebolimento del sistema immunitario sarebbe legato a una stimolazione continuativa di alcuni recettori da parte degli ormoni dello stress (recettori β 2-adrenergici) (440). Le persone che si trovano in uno stato d'animo positivo, invece, hanno visto aumentare la loro resistenza alle infezioni da raffreddore e influenza (441). Anche un altro studio randomizzato controllato su 413 partecipanti a sedute di meditazione ha messo in

luce una maggiore resistenza alle infezioni respiratorie (442). L'associazione con l'attività fisica aumenta tale resistenza (443).

Ultimo punto: il tabagismo. È stato riconosciuto come fattore di rischio di infezioni virali polmonari. Secondo una revisione sistematica di 9 studi che includevano più di 90.000 partecipanti, i fumatori regolari presentano un rischio di sindrome influenzale più alto del 34 % e si ammalano di influenza 6 volte di più (30). Tuttavia, per quanto riguarda i dati relativi ai casi cinesi, sembra che il fumo non aggravi i rischi di complicanze (444).

Bibliografia

Sources :

- (1) Richter T, Munch G, Luth HJ, Arendt T, R Kientsch-Engel, Stahl P, Fengler D, Kuhla B. Réactivité Immunochimique d'anticorps Spécifiques de "Produits de Glycation Avancée" Avec Des "Produits de Lipoxydation Avancés." **2005**, *Neurobiol vieillissement*, 26 (4): 465-74.
- (2) D., Y.-M. Danger Des Pesticides, Glyphosate, Perturbateurs Endocriniens. *Option/Bio* **2017**, 28 (565), 10. [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(17\)30163-0](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(17)30163-0).
- (3) Thevarajan, I.; Nguyen, T. H. O.; Koutsakos, M.; Druce, J.; Caly, L.; van de Sandt, C. E.; Jia, X.; Nicholson, S.; Catton, M.; Cowie, B.; Tong, S. Y. C.; Lewin, S. R.; Kedzierska, K. Breadth of Concomitant Immune Responses Prior to Patient Recovery: A Case Report of Non-Severe COVID-19. *Nature Medicine* **2020**, 1–3. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0819-2>.
- (4) Rada, B.; Leto, T. L. Oxidative Innate Immune Defenses by Nox/Duox Family NADPH Oxidases. *Contrib Microbiol* **2008**, 15, 164–187. <https://doi.org/10.1159/000136357>.
- (5) Hurst, J. K. What Really Happens in the Neutrophil Phagosome? *Free Radic Biol Med* **2012**, 53 (3), 508–520. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.008>.
- (6) Tse, H. M.; Thayer, T. C.; Steele, C.; Cuda, C. M.; Morel, L.; Piganelli, J. D.; Mathews, C. E. NADPH Oxidase Deficiency Regulates Th Lineage Commitment and Modulates Autoimmunity. *J. Immunol.* **2010**, 185 (9), 5247–5258. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001472>.
- (7) Sena, L. A.; Li, S.; Jairaman, A.; Prakriya, M.; Ezponda, T.; Hildeman, D. A.; Wang, C.-R.; Schumacker, P. T.; Licht, J. D.; Perlman, H.; Bryce, P. J.; Chandel, N. S. Mitochondria Are Required for Antigen-Specific T Cell Activation through Reactive Oxygen Species Signaling. *Immunity* **2013**, 38 (2), 225–236. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.10.020>.
- (8) Tisoncik, J. R.; Korth, M. J.; Simmons, C. P.; Farrar, J.; Martin, T. R.; Katze, M. G. Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiol Mol Biol Rev* **2012**, 76 (1), 16–32. <https://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11>.
- (9) Mehta, P.; McAuley, D. F.; Brown, M.; Sanchez, E.; Tattersall, R. S.; Manson, J. J. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *The Lancet* **2020**, 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
- (10) Centre d'enregistrement des essais cliniques de la Chine-Organisation mondiale de la santé Plateforme internationale d'enregistrement des essais cliniques <http://www.chictr.org.cn/index.aspx> (accessed Mar 23,

2020).

- (11) Fang, L.; Karakiulakis, G.; Roth, M. Are Patients with Hypertension and Diabetes Mellitus at Increased Risk for COVID-19 Infection? *The Lancet Respiratory Medicine* **2020**, *0* (0). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
- (12) Russell, C. D.; Millar, J. E.; Baillie, J. K. Clinical Evidence Does Not Support Corticosteroid Treatment for 2019-nCoV Lung Injury. *The Lancet* **2020**, *395* (10223), 473–475. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
- (13) Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection | bioRxiv <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.931766v1> (accessed Mar 23, 2020).
- (14) Zhang, C.; Shi, L.; Wang, F.-S. Liver Injury in COVID-19: Management and Challenges. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* **2020**, *0* (0). [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
- (15) Hashimoto, T.; Perlot, T.; Rehman, A.; Trichereau, J.; Ishiguro, H.; Paolino, M.; Sigl, V.; Hanada, T.; Hanada, R.; Lipinski, S.; Wild, B.; Camargo, S. M. R.; Singer, D.; Richter, A.; Kuba, K.; Fukamizu, A.; Schreiber, S.; Clevers, H.; Verrey, F.; Rosenstiel, P.; Penninger, J. M. ACE2 Links Amino Acid Malnutrition to Microbial Ecology and Intestinal Inflammation. *Nature* **2012**, *487* (7408), 477–481. <https://doi.org/10.1038/nature11228>.
- (16) Gao, Q. Y.; Chen, Y. X.; Fang, J. Y. 2019 Novel Coronavirus Infection and Gastrointestinal Tract. *Journal of Digestive Diseases n/a* (n/a). <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12851>.
- (17) Bradley, K. C.; Finsterbusch, K.; Schnepf, D.; Crotta, S.; Llorian, M.; Davidson, S.; Fuchs, S. Y.; Staeheli, P.; Wack, A. Microbiota-Driven Tonic Interferon Signals in Lung Stromal Cells Protect from Influenza Virus Infection. *Cell Rep* **2019**, *28* (1), 245-256.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.105>.
- (18) Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7) . 17.
- (19) Jamaluddin, M.; Tian, B.; Boldogh, I.; Garofalo, R. P.; Brasier, A. R. Respiratory Syncytial Virus Infection Induces a Reactive Oxygen Species-MSK1-Phospho-Ser-276 RelA Pathway Required for Cytokine Expression. *J. Virol.* **2009**, *83* (20), 10605–10615. <https://doi.org/10.1128/JVI.01090-09>.
- (20) Reshi, M. L.; Su, Y.-C.; Hong, J.-R. RNA Viruses: ROS-Mediated Cell Death. *Int J Cell Biol* **2014**, *2014*, 467452. <https://doi.org/10.1155/2014/467452>.
- (21) Molteni, C. G.; Principi, N.; Esposito, S. Reactive Oxygen and Nitrogen Species during Viral Infections. *Free Radic. Res.* **2014**, *48* (10), 1163–1169. <https://doi.org/10.3109/10715762.2014.945443>.
- (22) Ivanov, A. V.; Valuev-Elliston, V. T.; Ivanova, O. N.; Kochetkov, S. N.; Starodubova, E. S.; Bartosch, B.; Isaguliant, M. G. Oxidative Stress during HIV Infection: Mechanisms and Consequences. *Oxid Med Cell Longev* **2016**, *2016*, 8910396. <https://doi.org/10.1155/2016/8910396>.
- (23) Khomich, O. A.; Kochetkov, S. N.; Bartosch, B.; Ivanov, A. V. Redox Biology of Respiratory Viral Infections. *Viruses* **2018**, *10* (8). <https://doi.org/10.3390/v10080392>.
- (24) Pedersen, A.; Zachariae, R.; Bovbjerg, D. H. Influence of Psychological Stress on Upper Respiratory Infection--a Meta-Analysis of Prospective Studies. *Psychosom Med* **2010**, *72* (8), 823–832. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181f1d003>.
- (25) Szabo, G.; Saha, B. Alcohol's Effect on Host Defense. *Alcohol Res* **2015**, *37* (2), 159–170.
- (26) Hosseini, Z.; Whiting, S. J.; Vatanparast, H. Current Evidence on the Association of the Metabolic Syndrome and Dietary Patterns in a Global Perspective. *Nutr Res Rev* **2016**, *29* (2), 152–162.

<https://doi.org/10.1017/S095442241600007X>.

- (27) Orru, H.; Ebi, K. L.; Forsberg, B. The Interplay of Climate Change and Air Pollution on Health. *Curr Environ Health Rep* **2017**, *4* (4), 504–513. <https://doi.org/10.1007/s40572-017-0168-6>.
- (28) Kerr, J.; Anderson, C.; Lippman, S. M. Physical Activity, Sedentary Behaviour, Diet, and Cancer: An Update and Emerging New Evidence. *Lancet Oncol.* **2017**, *18* (8), e457–e471. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30411-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30411-4).
- (29) Maggini, S.; Pierre, A.; Calder, P. C. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients* **2018**, *10* (10). <https://doi.org/10.3390/nu10101531>.
- (30) Lawrence, H.; Hunter, A.; Murray, R.; Lim, W. S.; McKeever, T. Cigarette Smoking and the Occurrence of Influenza - Systematic Review. *J. Infect.* **2019**, *79* (5), 401–406. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.08.014>.
- (31) Besedovsky, L.; Lange, T.; Haack, M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol. Rev.* **2019**, *99* (3), 1325–1380. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2018>.
- (32) Bhaskaran, K.; Dos-Santos-Silva, I.; Leon, D. A.; Douglas, I. J.; Smeeth, L. Association of BMI with Overall and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Cohort Study of 3.6 Million Adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2018**, *6* (12), 944–953. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30288-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30288-2).
- (33) Christ, A.; Lauterbach, M.; Latz, E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity* **2019**, *51* (5), 794–811. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.09.020>.
- (34) de Andrade, K. Q.; Moura, F. A.; dos Santos, J. M.; de Araújo, O. R. P.; de Farias Santos, J. C.; Goulart, M. O. F. Oxidative Stress and Inflammation in Hepatic Diseases: Therapeutic Possibilities of N-Acetylcysteine. *Int J Mol Sci* **2015**, *16* (12), 30269–30308. <https://doi.org/10.3390/ijms161226225>.
- (35) Sekhar, R. V.; McKay, S. V.; Patel, S. G.; Guthikonda, A. P.; Reddy, V. T.; Balasubramanyam, A.; Jahoor, F. Glutathione Synthesis Is Diminished in Patients with Uncontrolled Diabetes and Restored by Dietary Supplementation with Cysteine and Glycine. *Diabetes Care* **2011**, *34* (1), 162–167. <https://doi.org/10.2337/dc10-1006>.
- (36) Belkaid, Y.; Harrison, O. J. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity* **2017**, *46* (4), 562–576. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>.
- (37) Qin, J.; Li, R.; Raes, J.; Arumugam, M.; Burgdorf, K. S.; Manichanh, C.; Nielsen, T.; Pons, N.; Levenez, F.; Yamada, T.; Mende, D. R.; Li, J.; Xu, J.; Li, S.; Li, D.; Cao, J.; Wang, B.; Liang, H.; Zheng, H.; Xie, Y.; Tap, J.; Lepage, P.; Bertalan, M.; Batto, J.-M.; Hansen, T.; Le Paslier, D.; Linneberg, A.; Nielsen, H. B.; Pelletier, E.; Renault, P.; Sicheritz-Ponten, T.; Turner, K.; Zhu, H.; Yu, C.; Li, S.; Jian, M.; Zhou, Y.; Li, Y.; Zhang, X.; Li, S.; Qin, N.; Yang, H.; Wang, J.; Brunak, S.; Doré, J.; Guarner, F.; Kristiansen, K.; Pedersen, O.; Parkhill, J.; Weissenbach, J.; MetaHIT Consortium; Bork, P.; Ehrlich, S. D.; Wang, J. A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing. *Nature* **2010**, *464* (7285), 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>.
- (38) Laterza, L.; Rizzatti, G.; Gaetani, E.; Chiusolo, P.; Gasbarrini, A. The Gut Microbiota and Immune System Relationship in Human Graft-versus-Host Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis* **2016**, *8* (1), e2016025. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2016.025>.
- (39) Walker, A. W.; Ince, J.; Duncan, S. H.; Webster, L. M.; Holtrop, G.; Ze, X.; Brown, D.; Stares, M. D.; Scott, P.; Bergerat, A.; Louis, P.; McIntosh, F.; Johnstone, A. M.; Lobley, G. E.; Parkhill, J.; Flint, H. J. Dominant and Diet-Responsive Groups of Bacteria within the Human Colonic Microbiota. *ISME J* **2011**, *5* (2), 220–230. <https://doi.org/10.1038/ismej.2010.118>.
- (40) Helander, H. F.; Fändriks, L. Surface Area of the Digestive Tract - Revisited. *Scand. J. Gastroenterol.* **2014**, *49* (6), 681–689. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.898326>.

- (41) Mowat, A. M.; Agace, W. W. Regional Specialization within the Intestinal Immune System. *Nat. Rev. Immunol.* **2014**, *14* (10), 667–685. <https://doi.org/10.1038/nri3738>.
- (42) Lundin, A.; Bok, C. M.; Aronsson, L.; Björkholm, B.; Gustafsson, J.-A.; Pott, S.; Arulampalam, V.; Hibberd, M.; Rafter, J.; Pettersson, S. Gut Flora, Toll-like Receptors and Nuclear Receptors: A Tripartite Communication That Tunes Innate Immunity in Large Intestine. *Cell. Microbiol.* **2008**, *10* (5), 1093–1103. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2007.01108.x>.
- (43) Artis, D. Epithelial-Cell Recognition of Commensal Bacteria and Maintenance of Immune Homeostasis in the Gut. *Nat. Rev. Immunol.* **2008**, *8* (6), 411–420. <https://doi.org/10.1038/nri2316>.
- (44) Chassaing, B.; Ley, R. E.; Gewirtz, A. T. Intestinal Epithelial Cell Toll-like Receptor 5 Regulates the Intestinal Microbiota to Prevent Low-Grade Inflammation and Metabolic Syndrome in Mice. *Gastroenterology* **2014**, *147* (6), 1363–1377.e17. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.033>.
- (45) Denou, E.; Lolmède, K.; Garidou, L.; Pomie, C.; Chabo, C.; Lau, T. C.; Fullerton, M. D.; Nigro, G.; Zakaroff-Girard, A.; Luche, E.; Garret, C.; Serino, M.; Amar, J.; Courtney, M.; Cavallari, J. F.; Henriksbo, B. D.; Barra, N. G.; Foley, K. P.; McPhee, J. B.; Duggan, B. M.; O’Neill, H. M.; Lee, A. J.; Sansonetti, P.; Ashkar, A. A.; Khan, W. I.; Surette, M. G.; Bouloumié, A.; Steinberg, G. R.; Burcelin, R.; Schertzer, J. D. Defective NOD2 Peptidoglycan Sensing Promotes Diet-Induced Inflammation, Dysbiosis, and Insulin Resistance. *EMBO Mol Med* **2015**, *7* (3), 259–274. <https://doi.org/10.15252/emmm.201404169>.
- (46) Madara, J. L.; Stafford, J. Interferon-Gamma Directly Affects Barrier Function of Cultured Intestinal Epithelial Monolayers. *J Clin Invest* **1989**, *83* (2), 724–727.
- (47) Berkes, J.; Viswanathan, V. K.; Savkovic, S. D.; Hecht, G. Intestinal Epithelial Responses to Enteric Pathogens: Effects on the Tight Junction Barrier, Ion Transport, and Inflammation. *Gut* **2003**, *52* (3), 439–451.
- (48) Hietbrink, F.; Besselink, M. G. H.; Renooij, W.; de Smet, M. B. M.; Draisma, A.; van der Hoeven, H.; Pickkers, P. Systemic Inflammation Increases Intestinal Permeability during Experimental Human Endotoxemia. *Shock* **2009**, *32* (4), 374–378. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181a2bcd6>.
- (49) Turner, J. R. Intestinal Mucosal Barrier Function in Health and Disease. *Nat. Rev. Immunol.* **2009**, *9* (11), 799–809. <https://doi.org/10.1038/nri2653>.
- (50) Natividad, J. M. M.; Verdu, E. F. Modulation of Intestinal Barrier by Intestinal Microbiota: Pathological and Therapeutic Implications. *Pharmacol. Res.* **2013**, *69* (1), 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.007>.
- (51) Turner, J. R.; Buschmann, M. M.; Romero-Calvo, I.; Sailer, A.; Shen, L. The Role of Molecular Remodeling in Differential Regulation of Tight Junction Permeability. *Semin. Cell Dev. Biol.* **2014**, *36*, 204–212. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.09.022>.
- (52) van Lier, D.; Geven, C.; Leijte, G. P.; Pickkers, P. Experimental Human Endotoxemia as a Model of Systemic Inflammation. *Biochimie* **2019**, *159*, 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2018.06.014>.
- (53) König, J.; Wells, J.; Cani, P. D.; García-Ródenas, C. L.; MacDonald, T.; Mercenier, A.; Whyte, J.; Troost, F.; Brummer, R.-J. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clin Transl Gastroenterol* **2016**, *7* (10), e196. <https://doi.org/10.1038/ctg.2016.54>.
- (54) Wells, J. M.; Brummer, R. J.; Derrien, M.; MacDonald, T. T.; Troost, F.; Cani, P. D.; Theodorou, V.; Dekker, J.; Méheust, A.; de Vos, W. M.; Mercenier, A.; Nauta, A.; Garcia-Rodenas, C. L. Homeostasis of the Gut Barrier and Potential Biomarkers. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2017**, *312* (3), G171–G193. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00048.2015>.
- (55) Bhattarai, Y.; Muniz Pedrego, D. A.; Kashyap, P. C. Irritable Bowel Syndrome: A Gut Microbiota-Related

Disorder? *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2017**, *312* (1), G52–G62. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00338.2016>.

(56) Salem, A. E.; Singh, R.; Ayoub, Y. K.; Khairy, A. M.; Mullin, G. E. The Gut Microbiome and Irritable Bowel Syndrome: State of Art Review. *Arab J Gastroenterol* **2018**, *19* (3), 136–141. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2018.02.008>.

(57) Cani, P. D.; Amar, J.; Iglesias, M. A.; Poggi, M.; Knauf, C.; Bastelica, D.; Neyrinck, A. M.; Fava, F.; Tuohy, K. M.; Chabo, C.; Waget, A.; Delmée, E.; Cousin, B.; Sulpice, T.; Chamontin, B.; Ferrières, J.; Tanti, J.-F.; Gibson, G. R.; Casteilla, L.; Delzenne, N. M.; Alessi, M. C.; Burcelin, R. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes* **2007**, *56* (7), 1761–1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>.

(58) Hooper, L. V.; Macpherson, A. J. Immune Adaptations That Maintain Homeostasis with the Intestinal Microbiota. *Nat. Rev. Immunol.* **2010**, *10* (3), 159–169. <https://doi.org/10.1038/nri2710>.

(59) Laugerette, F.; Vors, C.; Géloën, A.; Chauvin, M.-A.; Soulage, C.; Lambert-Porcheron, S.; Peretti, N.; Alligier, M.; Burcelin, R.; Laville, M.; Vidal, H.; Michalski, M.-C. Emulsified Lipids Increase Endotoxemia: Possible Role in Early Postprandial Low-Grade Inflammation. *J. Nutr. Biochem.* **2011**, *22* (1), 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.11.011>.

(60) Lassenius, M. I.; Pietiläinen, K. H.; Kaartinen, K.; Pussinen, P. J.; Syrjänen, J.; Forsblom, C.; Pörsti, I.; Rissanen, A.; Kaprio, J.; Mustonen, J.; Groop, P.-H.; Lehto, M.; FinnDiane Study Group. Bacterial Endotoxin Activity in Human Serum Is Associated with Dyslipidemia, Insulin Resistance, Obesity, and Chronic Inflammation. *Diabetes Care* **2011**, *34* (8), 1809–1815. <https://doi.org/10.2337/dc10-2197>.

(61) Everard, A.; Geurts, L.; Caesar, R.; Van Hul, M.; Matamoros, S.; Duparc, T.; Denis, R. G. P.; Cochez, P.; Pierard, F.; Castel, J.; Bindels, L. B.; Plovier, H.; Robine, S.; Muccioli, G. G.; Renaud, J.-C.; Dumoutier, L.; Delzenne, N. M.; Luquet, S.; Bäckhed, F.; Cani, P. D. Intestinal Epithelial MyD88 Is a Sensor Switching Host Metabolism towards Obesity According to Nutritional Status. *Nat Commun* **2014**, *5*, 5648. <https://doi.org/10.1038/ncomms6648>.

(62) Jayashree, B.; Bibin, Y. S.; Prabhu, D.; Shanthirani, C. S.; Gokulakrishnan, K.; Lakshmi, B. S.; Mohan, V.; Balasubramanyam, M. Increased Circulatory Levels of Lipopolysaccharide (LPS) and Zonulin Signify Novel Biomarkers of Proinflammation in Patients with Type 2 Diabetes. *Mol Cell Biochem* **2014**, *388* (1), 203–210. <https://doi.org/10.1007/s11010-013-1911-4>.

(63) Magalhaes, I.; Pingris, K.; Poitou, C.; Bessoles, S.; Venteclef, N.; Kiaf, B.; Beaudoin, L.; Da Silva, J.; Allatif, O.; Rossjohn, J.; Kjer-Nielsen, L.; McCluskey, J.; Ledoux, S.; Genser, L.; Torcivia, A.; Soudais, C.; Lantz, O.; Boitard, C.; Aron-Wisnewsky, J.; Larger, E.; Clément, K.; Lehuen, A. Mucosal-Associated Invariant T Cell Alterations in Obese and Type 2 Diabetic Patients. *J. Clin. Invest.* **2015**, *125* (4), 1752–1762. <https://doi.org/10.1172/JCI78941>.

(64) Radilla-Vázquez, R. B.; Parra-Rojas, I.; Martínez-Hernández, N. E.; Márquez-Sandoval, Y. F.; Illades-Aguiar, B.; Castro-Alarcón, N. Gut Microbiota and Metabolic Endotoxemia in Young Obese Mexican Subjects. *Obes Facts* **2016**, *9* (1), 1–11. <https://doi.org/10.1159/000442479>.

(65) Duparc, T.; Plovier, H.; Marrachelli, V. G.; Van Hul, M.; Essaghir, A.; Ståhlman, M.; Matamoros, S.; Geurts, L.; Pardo-Tendero, M. M.; Druart, C.; Delzenne, N. M.; Demoulin, J.-B.; van der Merwe, S. W.; van Pelt, J.; Bäckhed, F.; Monleon, D.; Everard, A.; Cani, P. D. Hepatocyte MyD88 Affects Bile Acids, Gut Microbiota and Metabolome Contributing to Regulate Glucose and Lipid Metabolism. *Gut* **2017**, *66* (4), 620–632. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310904>.

(66) Gomes, J. M. G.; Costa, J. de A.; Alfnas, R. de C. G. Metabolic Endotoxemia and Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Metab. Clin. Exp.* **2017**, *68*, 133–144. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.009>.

(67) Fasano, A. Zonulin and Its Regulation of Intestinal Barrier Function: The Biological Door to Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. *Physiol. Rev.* **2011**, *91* (1), 151–175.

<https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2008>.

- (68) Clemente, M. G.; De Virgiliis, S.; Kang, J. S.; Macatagney, R.; Musu, M. P.; Di Pierro, M. R.; Drago, S.; Congia, M.; Fasano, A. Early Effects of Gliadin on Enterocyte Intracellular Signalling Involved in Intestinal Barrier Function. *Gut* **2003**, *52* (2), 218–223. <https://doi.org/10.1136/gut.52.2.218>.
- (69) Lammers, K. M.; Lu, R.; Brownley, J.; Lu, B.; Gerard, C.; Thomas, K.; Rallabhandi, P.; Shea-Donohue, T.; Tamiz, A.; Alkan, S.; Netzel-Arnett, S.; Antalis, T.; Vogel, S. N.; Fasano, A. Gliadin Induces an Increase in Intestinal Permeability and Zonulin Release by Binding to the Chemokine Receptor CXCR3. *Gastroenterology* **2008**, *135* (1), 194–204.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.023>.
- (70) Drago, S.; El Asmar, R.; Di Pierro, M.; Grazia Clemente, M.; Tripathi, A.; Sapone, A.; Thakar, M.; Iacono, G.; Carroccio, A.; D'Agate, C.; Not, T.; Zampini, L.; Catassi, C.; Fasano, A. Gliadin, Zonulin and Gut Permeability: Effects on Celiac and Non-Celiac Intestinal Mucosa and Intestinal Cell Lines. *Scand. J. Gastroenterol.* **2006**, *41* (4), 408–419. <https://doi.org/10.1080/00365520500235334>.
- (71) Valitutti, F.; Fasano, A. Breaking Down Barriers: How Understanding Celiac Disease Pathogenesis Informed the Development of Novel Treatments. *Dig. Dis. Sci.* **2019**, *64* (7), 1748–1758. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05646-y>.
- (72) Blander, J. M.; Longman, R. S.; Iliev, I. D.; Sonnenberg, G. F.; Artis, D. Regulation of Inflammation by Microbiota Interactions with the Host. *Nat. Immunol.* **2017**, *18* (8), 851–860. <https://doi.org/10.1038/ni.3780>.
- (73) Kubinak, J. L.; Round, J. L. Do Antibodies Select a Healthy Microbiota? *Nat. Rev. Immunol.* **2016**, *16* (12), 767–774. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.114>.
- (74) Bunker, J. J.; Erickson, S. A.; Flynn, T. M.; Henry, C.; Koval, J. C.; Meisel, M.; Jabri, B.; Antonopoulos, D. A.; Wilson, P. C.; Bendelac, A. Natural Polyreactive IgA Antibodies Coat the Intestinal Microbiota. *Science* **2017**, *358* (6361). <https://doi.org/10.1126/science.aan6619>.
- (75) Bunker, J. J.; Bendelac, A. IgA Responses to Microbiota. *Immunity* **2018**, *49* (2), 211–224. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.08.011>.
- (76) Macpherson, A. J.; Yilmaz, B.; Limenitakis, J. P.; Ganai-Vonarburg, S. C. IgA Function in Relation to the Intestinal Microbiota. *Annu. Rev. Immunol.* **2018**, *36*, 359–381. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053238>.
- (77) Olivares, M.; Walker, A. W.; Capilla, A.; Benítez-Páez, A.; Palau, F.; Parkhill, J.; Castillejo, G.; Sanz, Y. Gut Microbiota Trajectory in Early Life May Predict Development of Celiac Disease. *Microbiome* **2018**, *6* (1), 36. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0415-6>.
- (78) Lee, Y. K.; Mazmanian, S. K. Has the Microbiota Played a Critical Role in the Evolution of the Adaptive Immune System? *Science* **2010**, *330* (6012), 1768–1773. <https://doi.org/10.1126/science.1195568>.
- (79) Belkaid, Y.; Hand, T. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell* **2014**, *157* (1), 121–141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>.
- (80) Hirschberg, S.; Gisevius, B.; Duscha, A.; Haghikia, A. Implications of Diet and The Gut Microbiome in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* **2019**, *20* (12). <https://doi.org/10.3390/ijms20123109>.
- (81) Sencio, V.; Barthelemy, A.; Tavares, L. P.; Machado, M. G.; Soulard, D.; Cuinat, C.; Queiroz-Junior, C. M.; Noordine, M.-L.; Salomé-Desnoulez, S.; Deryuter, L.; Foligné, B.; Wahl, C.; Frisch, B.; Vieira, A. T.; Paget, C.; Milligan, G.; Ulven, T.; Wolowczuk, I.; Faveeuw, C.; Le Goffic, R.; Thomas, M.; Ferreira, S.; Teixeira, M. M.; Trottein, F. Gut Dysbiosis during Influenza Contributes to Pulmonary Pneumococcal Superinfection through Altered Short-Chain Fatty Acid Production. *Cell Rep* **2020**, *30* (9), 2934–2947.e6.

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.013>.

- (82) Fernández-Bañares, F.; Hinojosa, J.; Sánchez-Lombrana, J. L.; Navarro, E.; Martínez-Salmerón, J. F.; García-Pugés, A.; González-Huix, F.; Riera, J.; González-Lara, V.; Domínguez-Abascal, F.; Giné, J. J.; Moles, J.; Gomollón, F.; Gassull, M. A. Randomized Clinical Trial of Plantago Ovata Seeds (Dietary Fiber) as Compared with Mesalamine in Maintaining Remission in Ulcerative Colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am. J. Gastroenterol.* **1999**, *94* (2), 427–433. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.872_a.x.
- (83) Topping, D. L.; Clifton, P. M. Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides. *Physiol. Rev.* **2001**, *81* (3), 1031–1064. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1031>.
- (84) Maier, T. V.; Lucio, M.; Lee, L. H.; VerBerkmoes, N. C.; Brislawn, C. J.; Bernhardt, J.; Lamendella, R.; McDermott, J. E.; Bergeron, N.; Heinzmann, S. S.; Morton, J. T.; González, A.; Ackermann, G.; Knight, R.; Riedel, K.; Krauss, R. M.; Schmitt-Kopplin, P.; Jansson, J. K. Impact of Dietary Resistant Starch on the Human Gut Microbiome, Metaproteome, and Metabolome. *mBio* **2017**, *8* (5). <https://doi.org/10.1128/mBio.01343-17>.
- (85) Hamer, H. M.; Jonkers, D.; Venema, K.; Vanhoutvin, S.; Troost, F. J.; Brummer, R.-J. Review Article: The Role of Butyrate on Colonic Function. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2008**, *27* (2), 104–119. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x>.
- (86) Heiman, M. L.; Greenway, F. L. A Healthy Gastrointestinal Microbiome Is Dependent on Dietary Diversity. *Mol Metab* **2016**, *5* (5), 317–320. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.02.005>.
- (87) Gentile, C. L.; Weir, T. L. The Gut Microbiota at the Intersection of Diet and Human Health. *Science* **2018**, *362* (6416), 776–780. <https://doi.org/10.1126/science.aau5812>.
- (88) Zinöcker, M. K.; Lindseth, I. A. The Western Diet-Microbiome-Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease. *Nutrients* **2018**, *10* (3). <https://doi.org/10.3390/nu10030365>.
- (89) McDonald, D.; Hyde, E.; Debelius, J. W.; Morton, J. T.; Gonzalez, A.; Ackermann, G.; Aksenov, A. A.; Behsaz, B.; Brennan, C.; Chen, Y.; DeRight Goldasich, L.; Dorrestein, P. C.; Dunn, R. R.; Fahimipour, A. K.; Gaffney, J.; Gilbert, J. A.; Gogul, G.; Green, J. L.; Hugenholtz, P.; Humphrey, G.; Huttenhower, C.; Jackson, M. A.; Janssen, S.; Jeste, D. V.; Jiang, L.; Kelley, S. T.; Knights, D.; Kosciolk, T.; Ladau, J.; Leach, J.; Marotz, C.; Meleshko, D.; Melnik, A. V.; Metcalf, J. L.; Mohimani, H.; Montassier, E.; Navas-Molina, J.; Nguyen, T. T.; Peddada, S.; Pevzner, P.; Pollard, K. S.; Rahnavaard, G.; Robbins-Pianka, A.; Sangwan, N.; Shorenstein, J.; Smarr, L.; Song, S. J.; Spector, T.; Swafford, A. D.; Thackray, V. G.; Thompson, L. R.; Tripathi, A.; Vázquez-Baeza, Y.; Vrbanc, A.; Wischmeyer, P.; Wolfe, E.; Zhu, Q.; Knight, R. American Gut: An Open Platform for Citizen Science Microbiome Research. *mSystems* **2018**, *3* (3). <https://doi.org/10.1128/mSystems.00031-18>.
- (90) Johnson, A. J.; Vangay, P.; Al-Ghalith, G. A.; Hillmann, B. M.; Ward, T. L.; Shields-Cutler, R. R.; Kim, A. D.; Shmagel, A. K.; Syed, A. N.; Personalized Microbiome Class Students; Walter, J.; Menon, R.; Koecher, K.; Knights, D. Daily Sampling Reveals Personalized Diet-Microbiome Associations in Humans. *Cell Host Microbe* **2019**, *25* (6), 789-802.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.05.005>.
- (91) Zhang, C.; Björkman, A.; Cai, K.; Liu, G.; Wang, C.; Li, Y.; Xia, H.; Sun, L.; Kristiansen, K.; Wang, J.; Han, J.; Hammarström, L.; Pan-Hammarström, Q. Impact of a 3-Months Vegetarian Diet on the Gut Microbiota and Immune Repertoire. *Front Immunol* **2018**, *9*, 908. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00908>.
- (92) Losasso, C.; Eckert, E. M.; Mastroilli, E.; Villiger, J.; Mancin, M.; Patuzzi, I.; Di Cesare, A.; Cibir, V.; Barrucci, F.; Pernthaler, J.; Corno, G.; Ricci, A. Assessing the Influence of Vegan, Vegetarian and Omnivore Oriented Westernized Dietary Styles on Human Gut Microbiota: A Cross Sectional Study. *Front Microbiol* **2018**, *9*, 317. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00317>.
- (93) Wu, G. D.; Compher, C.; Chen, E. Z.; Smith, S. A.; Shah, R. D.; Bittinger, K.; Chehoud, C.; Albenberg, L.

G.; Nessel, L.; Gilroy, E.; Star, J.; Weljie, A. M.; Flint, H. J.; Metz, D. C.; Bennett, M. J.; Li, H.; Bushman, F. D.; Lewis, J. D. Comparative Metabolomics in Vegans and Omnivores Reveal Constraints on Diet-Dependent Gut Microbiota Metabolite Production. *Gut* **2016**, *65* (1), 63–72. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308209>.

(94) David, L. A.; Maurice, C. F.; Carmody, R. N.; Gootenberg, D. B.; Button, J. E.; Wolfe, B. E.; Ling, A. V.; Devlin, A. S.; Varma, Y.; Fischbach, M. A.; Biddinger, S. B.; Dutton, R. J.; Turnbaugh, P. J. Diet Rapidly and Reproducibly Alters the Human Gut Microbiome. *Nature* **2014**, *505* (7484), 559–563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>.

(95) Maldonado Galdeano, C.; Cazorla, S. I.; Lemme Dumit, J. M.; Vélez, E.; Perdígón, G. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Ann. Nutr. Metab.* **2019**, *74* (2), 115–124. <https://doi.org/10.1159/000496426>.

(96) Ouwehand, A. C.; Salminen, S.; Isolauri, E. Probiotics: An Overview of Beneficial Effects. *Antonie Van Leeuwenhoek* **2002**, *82* (1–4), 279–289.

(97) Marco, M. L.; Heeney, D.; Binda, S.; Cifelli, C. J.; Cotter, P. D.; Foligné, B.; Gänzle, M.; Kort, R.; Pasin, G.; Pihlanto, A.; Smid, E. J.; Hutkins, R. Health Benefits of Fermented Foods: Microbiota and Beyond. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2017**, *44*, 94–102. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.11.010>.

(98) Usami, M.; Muraki, K.; Iwamoto, M.; Ohata, A.; Matsushita, E.; Miki, A. Effect of Eicosapentaenoic Acid (EPA) on Tight Junction Permeability in Intestinal Monolayer Cells. *Clin Nutr* **2001**, *20* (4), 351–359. <https://doi.org/10.1054/clnu.2001.0430>.

(99) Usami, M.; Komurasaki, T.; Hanada, A.; Kinoshita, K.; Ohata, A. Effect of Gamma-Linolenic Acid or Docosahexaenoic Acid on Tight Junction Permeability in Intestinal Monolayer Cells and Their Mechanism by Protein Kinase C Activation and/or Eicosanoid Formation. *Nutrition* **2003**, *19* (2), 150–156. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(02\)00927-9](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)00927-9).

(100) Roig-Pérez, S.; Cortadellas, N.; Moretó, M.; Ferrer, R. Intracellular Mechanisms Involved in Docosahexaenoic Acid-Induced Increases in Tight Junction Permeability in Caco-2 Cell Monolayers. *J. Nutr.* **2010**, *140* (9), 1557–1563. <https://doi.org/10.3945/jn.109.120469>.

(101) Roig-Pérez, S.; Guardiola, F.; Moretó, M.; Ferrer, R. Lipid Peroxidation Induced by DHA Enrichment Modifies Paracellular Permeability in Caco-2 Cells: Protective Role of Taurine. *J. Lipid Res.* **2004**, *45* (8), 1418–1428. <https://doi.org/10.1194/jlr.M300513-JLR200>.

(102) Blesso, C. Egg Phospholipids and Cardiovascular Health. *Nutrients* **2015**, *7* (4), 2731–2747. <https://doi.org/10.3390/nu7042731>.

(103) DiMarco, D. M.; Missimer, A.; Murillo, A. G.; Lemos, B. S.; Malysheva, O. V.; Caudill, M. A.; Blesso, C. N.; Fernandez, M. L. Intake of up to 3 Eggs/Day Increases HDL Cholesterol and Plasma Choline While Plasma Trimethylamine-N-Oxide Is Unchanged in a Healthy Population. *Lipids* **2017**, *52* (3), 255–263. <https://doi.org/10.1007/s11745-017-4230-9>.

(104) Geiker, N. R. W.; Larsen, M. L.; Dyerberg, J.; Stender, S.; Astrup, A. Egg Consumption, Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes. *European Journal Of Clinical Nutrition* **2017**, *72*, 44.

(105) Han, J.; Isoda, H.; Maekawa, T. Analysis of the Mechanism of the Tight-Junctional Permeability Increase by Capsaicin Treatment on the Intestinal Caco-2 Cells. *Cytotechnology* **2002**, *40* (1–3), 93–98. <https://doi.org/10.1023/A:1023922306968>.

(106) Kozukue, N.; Han, J.-S.; Lee, K.-R.; Friedman, M. Dehydrotomatine and Alpha-Tomatine Content in Tomato Fruits and Vegetative Plant Tissues. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52* (7), 2079–2083. <https://doi.org/10.1021/jf0306845>.

- (107) Gemedé, H. F.; Ratta, N. Antinutritional Factors in Plant Foods: Potential Health Benefits and Adverse Effects. *International Journal of Nutrition and Food Sciences* **2014**, *3* (4), 284. <https://doi.org/10.11648/j.ijnfs.20140304.18>.
- (108) Gee, J. M.; Wortley, G. M.; Johnson, I. T.; Price, K. R.; Rutten, A. A.; Houben, G. F.; Penninks, A. H. Effects of Saponins and Glycoalkaloids on the Permeability and Viability of Mammalian Intestinal Cells and on the Integrity of Tissue Preparations in Vitro. *Toxicol In Vitro* **1996**, *10* (2), 117–128. [https://doi.org/10.1016/0887-2333\(95\)00113-1](https://doi.org/10.1016/0887-2333(95)00113-1).
- (109) Casas, R.; Sacanella, E.; Estruch, R. The Immune Protective Effect of the Mediterranean Diet against Chronic Low-Grade Inflammatory Diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* **2014**, *14* (4), 245–254.
- (110) Haro, C.; Montes-Borrego, M.; Rangel-Zúñiga, O. A.; Alcalá-Díaz, J. F.; Gómez-Delgado, F.; Pérez-Martínez, P.; Delgado-Lista, J.; Quintana-Navarro, G. M.; Tinahones, F. J.; Landa, B. B.; López-Miranda, J.; Camargo, A.; Pérez-Jiménez, F. Two Healthy Diets Modulate Gut Microbial Community Improving Insulin Sensitivity in a Human Obese Population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016**, *101* (1), 233–242. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3351>.
- (111) Wang, Y.; Hao, Q.; Su, L.; Liu, Y.; Liu, S.; Dong, B. Adherence to the Mediterranean Diet and the Risk of Frailty in Old People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging* **2018**, *22* (5), 613–618. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1020-x>.
- (112) Szarc vel Szic, K.; Declerck, K.; Vidaković, M.; Vanden Berghe, W. From Inflammaging to Healthy Aging by Dietary Lifestyle Choices: Is Epigenetics the Key to Personalized Nutrition? *Clin Epigenetics* **2015**, *7*, 33. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0068-2>.
- (113) Martel, J.; Ojcius, D. M.; Chang, C.-J.; Lin, C.-S.; Lu, C.-C.; Ko, Y.-F.; Tseng, S.-F.; Lai, H.-C.; Young, J. D. Anti-Obesogenic and Antidiabetic Effects of Plants and Mushrooms. *Nat Rev Endocrinol* **2017**, *13* (3), 149–160. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.142>.
- (114) Bekkering, S.; Quintin, J.; Joosten, L. A. B.; van der Meer, J. W. M.; Netea, M. G.; Riksen, N. P. Oxidized Low-Density Lipoprotein Induces Long-Term Proinflammatory Cytokine Production and Foam Cell Formation via Epigenetic Reprogramming of Monocytes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2014**, *34* (8), 1731–1738. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303887>.
- (115) Schwingshackl, L.; Strasser, B.; Hoffmann, G. Effects of Monounsaturated Fatty Acids on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Nutr. Metab.* **2011**, *59* (2–4), 176–186. <https://doi.org/10.1159/000334071>.
- (116) Schwingshackl, L.; Hoffmann, G. Monounsaturated Fatty Acids, Olive Oil and Health Status: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Lipids Health Dis* **2014**, *13*, 154. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-154>.
- (117) Human Postprandial Nutrient Metabolism and Low-Grade Inflammation: A Narrative Review. - PubMed - NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31817857> (accessed Feb 11, 2020).
- (118) Levitan, E. B.; Cook, N. R.; Stampfer, M. J.; Ridker, P. M.; Rexrode, K. M.; Buring, J. E.; Manson, J. E.; Liu, S. Dietary Glycemic Index, Dietary Glycemic Load, Blood Lipids, and C-Reactive Protein. *Metabolism: clinical and experimental* **2008**, *57* (3), 437. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.11.002>.
- (119) Kern, P. A.; Ranganathan, S.; Li, C.; Wood, L.; Ranganathan, G. Adipose Tissue Tumor Necrosis Factor and Interleukin-6 Expression in Human Obesity and Insulin Resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2001**, *280* (5), E745-751. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.5.E745>.
- (120) Hotamisligil, G. S.; Arner, P.; Caro, J. F.; Atkinson, R. L.; Spiegelman, B. M. Increased Adipose Tissue Expression of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Human Obesity and Insulin Resistance. *J. Clin. Invest.* **1995**, *95*

(5), 2409–2415. <https://doi.org/10.1172/JCI117936>.

(121) Buyken, A. E.; Goletzke, J.; Joslowski, G.; Felbick, A.; Cheng, G.; Herder, C.; Brand-Miller, J. C. Association between Carbohydrate Quality and Inflammatory Markers: Systematic Review of Observational and Interventional Studies. *American Journal of Clinical Nutrition* 99 (4), 813–833.

(122) Schwingshackl, L.; Hoffmann, G. Long-Term Effects of Low Glycemic Index/Load vs. High Glycemic Index/Load Diets on Parameters of Obesity and Obesity-Associated Risks: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013, 23 (8), 699–706. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.04.008>.

(123) Sen, T.; Cawthon, C. R.; Ihde, B. T.; Hajnal, A.; DiLorenzo, P. M.; de La Serre, C. B.; Czaja, K. Diet-Driven Microbiota Dysbiosis Is Associated with Vagal Remodeling and Obesity. *Physiol. Behav.* 2017, 173, 305–317. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.02.027>.

(124) Brownlee, M. Biochemistry and Molecular Cell Biology of Diabetic Complications. *Nature* 2001, 414 (6865), 813–820. <https://doi.org/10.1038/414813a>.

(125) Poulsen, M. W.; Hedegaard, R. V.; Andersen, J. M.; de Courten, B.; Bügel, S.; Nielsen, J.; Skibsted, L. H.; Dragsted, L. O. Advanced Glycation Endproducts in Food and Their Effects on Health. *Food Chem. Toxicol.* 2013, 60, 10–37. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.06.052>.

(126) Gögebakan, O.; Kohl, A.; Osterhoff, M. A.; van Baak, M. A.; Jebb, S. A.; Papadaki, A.; Martinez, J. A.; Handjieva-Darlenska, T.; Hlavaty, P.; Weickert, M. O.; Holst, C.; Saris, W. H. M.; Astrup, A.; Pfeiffer, A. F. H.; DiOGenes. Effects of Weight Loss and Long-Term Weight Maintenance with Diets Varying in Protein and Glycemic Index on Cardiovascular Risk Factors: The Diet, Obesity, and Genes (DiOGenes) Study: A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2011, 124 (25), 2829–2838. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.033274>.

(127) Holt, S. H.; Miller, J. C.; Petocz, P. An Insulin Index of Foods: The Insulin Demand Generated by 1000-KJ Portions of Common Foods. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997, 66 (5), 1264–1276. <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.5.1264>.

(128) Ostman, E. M.; Liljeberg Elmståhl, H. G.; Björck, I. M. Inconsistency between Glycemic and Insulinemic Responses to Regular and Fermented Milk Products. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001, 74 (1), 96–100. <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.1.96>.

(129) Nilsson, M.; Stenberg, M.; Frid, A. H.; Holst, J. J.; Björck, I. M. E. Glycemia and Insulinemia in Healthy Subjects after Lactose-Equivalent Meals of Milk and Other Food Proteins: The Role of Plasma Amino Acids and Incretins. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 80 (5), 1246–1253. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.5.1246>.

(130) Lancaster, G. I.; Langley, K. G.; Berglund, N. A.; Kammoun, H. L.; Reibe, S.; Estevez, E.; Weir, J.; Mellett, N. A.; Pernes, G.; Conway, J. R. W.; Lee, M. K. S.; Timpson, P.; Murphy, A. J.; Masters, S. L.; Gerondakis, S.; Bartonicek, N.; Kaczorowski, D. C.; Dinger, M. E.; Meikle, P. J.; Bond, P. J.; Febbraio, M. A. Evidence That TLR4 Is Not a Receptor for Saturated Fatty Acids but Mediates Lipid-Induced Inflammation by Reprogramming Macrophage Metabolism. *Cell Metab.* 2018, 27 (5), 1096–1110.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.014>.

(131) Poppitt, S. D.; Keogh, G. F.; Lithander, F. E.; Wang, Y.; Mulvey, T. B.; Chan, Y.-K.; McArdle, B. H.; Cooper, G. J. S. Postprandial Response of Adiponectin, Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor-Alpha, and C-Reactive Protein to a High-Fat Dietary Load. *Nutrition* 2008, 24 (4), 322–329. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.12.012>.

(132) Weylandt, K. H.; Chiu, C.-Y.; Gomolka, B.; Waechter, S. F.; Wiedenmann, B. Omega-3 Fatty Acids and Their Lipid Mediators: Towards an Understanding of Resolvin and Protectin Formation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2012, 97 (3–4), 73–82. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2012.01.005>.

(133) Serhan, C. N.; Levy, B. D. Resolvins in Inflammation: Emergence of the pro-Resolving Superfamily of

Mediators. *J. Clin. Invest.* **2018**, *128* (7), 2657–2669. <https://doi.org/10.1172/JCI97943>.

(134) Oh, D. Y.; Talukdar, S.; Bae, E. J.; Imamura, T.; Morinaga, H.; Fan, W.; Li, P.; Lu, W. J.; Watkins, S. M.; Olefsky, J. M. GPR120 Is an Omega-3 Fatty Acid Receptor Mediating Potent Anti-Inflammatory and Insulin-Sensitizing Effects. *Cell* **2010**, *142* (5), 687–698. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.07.041>.

(135) Cai, C.; Koch, B.; Morikawa, K.; Suda, G.; Sakamoto, N.; Rueschenbaum, S.; Akhras, S.; Dietz, J.; Hildt, E.; Zeuzem, S.; Welsch, C.; Lange, C. M. Macrophage-Derived Extracellular Vesicles Induce Long-Lasting Immunity Against Hepatitis C Virus Which Is Blunted by Polyunsaturated Fatty Acids. *Front Immunol* **2018**, *9*, 723. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00723>.

(136) Gutiérrez, S.; Svahn, S. L.; Johansson, M. E. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Immune Cells. *Int J Mol Sci* **2019**, *20* (20). <https://doi.org/10.3390/ijms20205028>.

(137) Bégin, M. E.; Manku, M. S.; Horrobin, D. F. Plasma Fatty Acid Levels in Patients with Acquired Immune Deficiency Syndrome and in Controls. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **1989**, *37* (2), 135–137. [https://doi.org/10.1016/0952-3278\(89\)90110-5](https://doi.org/10.1016/0952-3278(89)90110-5).

(138) Cotogni, P.; Trombetta, A.; Muzio, G.; Maggiora, M.; Canuto, R. A. The Omega-3 Fatty Acid Docosahexaenoic Acid Modulates Inflammatory Mediator Release in Human Alveolar Cells Exposed to Bronchoalveolar Lavage Fluid of ARDS Patients. *Biomed Res Int* **2015**, *2015*. <https://doi.org/10.1155/2015/642520>.

(139) Morita, M.; Kuba, K.; Ichikawa, A.; Nakayama, M.; Katahira, J.; Iwamoto, R.; Watanebe, T.; Sakabe, S.; Daidoji, T.; Nakamura, S.; Kadowaki, A.; Ohto, T.; Nakanishi, H.; Taguchi, R.; Nakaya, T.; Murakami, M.; Yoneda, Y.; Arai, H.; Kawaoka, Y.; Penninger, J. M.; Arita, M.; Imai, Y. The Lipid Mediator Protectin D1 Inhibits Influenza Virus Replication and Improves Severe Influenza. *Cell* **2013**, *153* (1), 112–125. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.027>.

(140) Gz, L.; Ty, L.; Jt, H. Anti-HCV Activities of Selective Polyunsaturated Fatty Acids. *Biochem Biophys Res Commun* **2004**, *318* (1), 275–280. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.04.019>.

(141) Dushianthan, A.; Cusack, R.; Burgess, V. A.; Grocott, M. P.; Calder, P. C. Immunonutrition for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in Adults. *Cochrane Database Syst Rev* **2019**, *1*, CD012041. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012041.pub2>.

(142) Langlois, P. L.; D’Aragon, F.; Hardy, G.; Manzanares, W. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Critically Ill Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrition* **2019**, *61*, 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.10.026>.

(143) Gerling, C. J.; Mukai, K.; Chabowski, A.; Heigenhauser, G. J. F.; Holloway, G. P.; Spriet, L. L.; Jannas-Vela, S. Incorporation of Omega-3 Fatty Acids Into Human Skeletal Muscle Sarcolemmal and Mitochondrial Membranes Following 12 Weeks of Fish Oil Supplementation. *Front Physiol* **2019**, *10*, 348. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00348>.

(144) Pot, G. K.; Brouwer, I. A.; Enneman, A.; Rijkers, G. T.; Kampman, E.; Geelen, A. No Effect of Fish Oil Supplementation on Serum Inflammatory Markers and Their Interrelationships: A Randomized Controlled Trial in Healthy, Middle-Aged Individuals. *Eur J Clin Nutr* **2009**, *63* (11), 1353–1359. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2009.63>.

(145) Muldoon, M. F.; Laderian, B.; Kuan, D. C. H.; Sereika, S. M.; Marsland, A. L.; Manuck, S. B. Fish Oil Supplementation Does Not Lower C-Reactive Protein or Interleukin-6 Levels in Healthy Adults. *J. Intern. Med.* **2016**, *279* (1), 98–109. <https://doi.org/10.1111/joim.12442>.

(146) Corsini, E.; Sokooti, M.; Galli, C. L.; Moretto, A.; Colosio, C. Pesticide Induced Immunotoxicity in Humans: A Comprehensive Review of the Existing Evidence. *Toxicology* **2013**, *307*, 123–135.

<https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.10.009>.

(147) Mokarizadeh, A.; Faryabi, M. R.; Rezvanfar, M. A.; Abdollahi, M. A Comprehensive Review of Pesticides and the Immune Dysregulation: Mechanisms, Evidence and Consequences. *Toxicol. Mech. Methods* **2015**, *25* (4), 258–278. <https://doi.org/10.3109/15376516.2015.1020182>.

(148) Banks, C. N.; Lein, P. J. A Review of Experimental Evidence Linking Neurotoxic Organophosphorus Compounds and Inflammation. *Neurotoxicology* **2012**, *33* (3), 575–584. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.02.002>.

(149) Aguilar-Garduño, C.; Lacasaña, M.; Blanco-Muñoz, J.; Rodríguez-Barranco, M.; Hernández, A. F.; Bassol, S.; González-Alzaga, B.; Cebrián, M. E. Changes in Male Hormone Profile after Occupational Organophosphate Exposure. A Longitudinal Study. *Toxicology* **2013**, *307*, 55–65. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.11.001>.

(150) Furst, A. Can Nutrition Affect Chemical Toxicity? *Int. J. Toxicol.* **2002**, *21* (5), 419–424. <https://doi.org/10.1080/10915810290096649>.

(151) Sunyer, J.; Garcia-Esteban, R.; Alvarez, M.; Guxens, M.; Goñi, F.; Basterrechea, M.; Vrijheid, M.; Guerra, S.; Antó, J. M. DDE in Mothers' Blood during Pregnancy and Lower Respiratory Tract Infections in Their Infants. *Epidemiology* **2010**, *21* (5), 729–735. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181e5ea96>.

(152) Cao, J.; Xu, X.; Hylkema, M. N.; Zeng, E. Y.; Sly, P. D.; Suk, W. A.; Bergman, Å.; Huo, X. Early-Life Exposure to Widespread Environmental Toxicants and Health Risk: A Focus on the Immune and Respiratory Systems. *Ann Glob Health* **2016**, *82* (1), 119–131. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2016.01.023>.

(153) Baranska, M.; Van Amelsvoort, L.; Birindelli, S.; Fustinoni, S.; Corsini, E.; Liesivuori, J.; Van Loveren, H. Association of Pesticide Exposure, Vaccination Response, and Interleukin-1 Gene Polymorphisms. *Hum Exp Toxicol* **2008**, *27* (9), 709–713. <https://doi.org/10.1177/0960327108100002>.

(154) Shadnia, S.; Azizi, E.; Hosseini, R.; Khoei, S.; Fouladdel, S.; Pajoumand, A.; Jalali, N.; Abdollahi, M. Evaluation of Oxidative Stress and Genotoxicity in Organophosphorus Insecticide Formulators. *Hum Exp Toxicol* **2005**, *24* (9), 439–445. <https://doi.org/10.1191/0960327105ht549oa>.

(155) Abdollahi, M.; Mostafalou, S.; Pournourmohammadi, S.; Shadnia, S. Oxidative Stress and Cholinesterase Inhibition in Saliva and Plasma of Rats Following Subchronic Exposure to Malathion. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* **2004**, *137* (1), 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2003.11.002>.

(156) Rochester, J. R. Bisphenol A and Human Health: A Review of the Literature. *Reprod. Toxicol.* **2013**, *42*, 132–155. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.08.008>.

(157) Kharrazian, D. The Potential Roles of Bisphenol A (BPA) Pathogenesis in Autoimmunity. *Autoimmune Dis* **2014**, *2014*, 743616. <https://doi.org/10.1155/2014/743616>.

(158) Qiu, W.; Zhan, H.; Hu, J.; Zhang, T.; Xu, H.; Wong, M.; Zheng, C. The Occurrence, Potential Toxicity, and Toxicity Mechanism of Bisphenol S, a Substitute of Bisphenol A: A Critical Review of Recent Progress. *Ecotoxicology and Environmental Safety* **2019**, *173*, 192–202. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.01.114>.

(159) Cheng, A.; Wan, R.; Yang, J.-L.; Kamimura, N.; Son, T. G.; Ouyang, X.; Luo, Y.; Okun, E.; Mattson, M. P. Involvement of PGC-1 α in the Formation and Maintenance of Neuronal Dendritic Spines. *Nat Commun* **2012**, *3*, 1250. <https://doi.org/10.1038/ncomms2238>.

(160) Li, L.; Wang, Z.; Zuo, Z. Chronic Intermittent Fasting Improves Cognitive Functions and Brain Structures in Mice. *PLoS One* **2013**, *8* (6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066069>.

(161) Lv, M.; Zhu, X.; Wang, H.; Wang, F.; Guan, W. Roles of Caloric Restriction, Ketogenic Diet and

Intermittent Fasting during Initiation, Progression and Metastasis of Cancer in Animal Models: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* **2014**, *9* (12), e115147. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115147>.

(162) Longo, V. D.; Mattson, M. P. Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Cell Metab.* **2014**, *19* (2), 181–192. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.12.008>.

(163) Varady, K. A.; Dam, V. T.; Klempel, M. C.; Horne, M.; Cruz, R.; Kroeger, C. M.; Santosa, S. Effects of Weight Loss via High Fat vs. Low Fat Alternate Day Fasting Diets on Free Fatty Acid Profiles. *Sci Rep* **2015**, *5*, 7561. <https://doi.org/10.1038/srep07561>.

(164) Gotthardt, J. D.; Verpeut, J. L.; Yeomans, B. L.; Yang, J. A.; Yasrebi, A.; Roepke, T. A.; Bello, N. T. Intermittent Fasting Promotes Fat Loss With Lean Mass Retention, Increased Hypothalamic Norepinephrine Content, and Increased Neuropeptide Y Gene Expression in Diet-Induced Obese Male Mice. *Endocrinology* **2016**, *157* (2), 679–691. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1622>.

(165) Steven, S.; Hollingsworth, K. G.; Al-Mrabeh, A.; Avery, L.; Aribisala, B.; Caslake, M.; Taylor, R. Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. *Diabetes Care* **2016**, *39* (5), 808–815. <https://doi.org/10.2337/dc15-1942>.

(166) Fann, D. Y.-W.; Ng, G. Y. Q.; Poh, L.; Arumugam, T. V. Positive Effects of Intermittent Fasting in Ischemic Stroke. *Experimental Gerontology* **2017**, *89*, 93–102. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.01.014>.

(167) Mattson, M. P.; Longo, V. D.; Harvie, M. Impact of Intermittent Fasting on Health and Disease Processes. *Ageing Res. Rev.* **2017**, *39*, 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>.

(168) Trepanowski, J. F.; Kroeger, C. M.; Barnosky, A.; Klempel, M. C.; Bhutani, S.; Hoddy, K. K.; Gabel, K.; Freels, S.; Rigdon, J.; Rood, J.; Ravussin, E.; Varady, K. A. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine* **2017**, *177* (7), 930. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0936>.

(169) Francesco, A. D.; Germanio, C. D.; Bernier, M.; Cabo, R. de. A Time to Fast. *Science* **2018**, *362* (6416), 770–775. <https://doi.org/10.1126/science.aau2095>.

(170) Taylor, R. Calorie Restriction for Long-Term Remission of Type 2 Diabetes. *Clin Med (Lond)* **2019**, *19* (1), 37–42. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-1-37>.

(171) Peterson, C. M. Intermittent Fasting Induces Weight Loss, but the Effects on Cardiometabolic Health Are Modulated by Energy Balance. *Obesity* **2019**, *27* (1), 11–11. <https://doi.org/10.1002/oby.22384>.

(172) Malinowski, B.; Zalewska, K.; Węsierska, A.; Sokołowska, M. M.; Socha, M.; Liczner, G.; Pawlak-Osińska, K.; Wiciński, M. Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders-An Overview. *Nutrients* **2019**, *11* (3). <https://doi.org/10.3390/nu11030673>.

(173) Choi, I. Y.; Piccio, L.; Childress, P.; Bollman, B.; Ghosh, A.; Brandhorst, S.; Suarez, J.; Michalsen, A.; Cross, A. H.; Morgan, T. E.; Wei, M.; Paul, F.; Bock, M.; Longo, V. D. Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptoms. *Cell Rep* **2016**, *15* (10), 2136–2146. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.05.009>.

(174) Cignarella, F.; Cantoni, C.; Ghezzi, L.; Salter, A.; Dorsett, Y.; Chen, L.; Fontana, L.; Weinstock, G. M.; Cross, A. H.; Zhou, Y.; Piccio, L. Intermittent Fasting Confers Protection in CNS Autoimmunity by Altering the Gut Microbiota. *Cell Metab* **2018**, *27* (6), 1222–1235.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.006>.

(175) Bagherniya, M.; Butler, A. E.; Barreto, G. E.; Sahebkar, A. The Effect of Fasting or Calorie Restriction on Autophagy Induction: A Review of the Literature. *Ageing Research Reviews* **2018**, *47*, 183–197. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.08.004>.

- (176) MacDonald, L.; Radler, M.; Paolini, A. G.; Kent, S. Calorie Restriction Attenuates LPS-Induced Sickness Behavior and Shifts Hypothalamic Signaling Pathways to an Anti-Inflammatory Bias. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2011**, *301* (1), R172-184. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00057.2011>.
- (177) Zenz, G.; Jačan, A.; Reichmann, F.; Farzi, A.; Holzer, P. Intermittent Fasting Exacerbates the Acute Immune and Behavioral Sickness Response to the Viral Mimic Poly(I:C) in Mice. *Front Neurosci* **2019**, *13*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00359>.
- (178) Goldberg, E. L.; Molony, R. D.; Kudo, E.; Sidorov, S.; Kong, Y.; Dixit, V. D.; Iwasaki, A. Ketogenic Diet Activates Protective $\Gamma\delta$ T Cell Responses against Influenza Virus Infection. *Sci Immunol* **2019**, *4* (41). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aav2026>.
- (179) Goldberg, E. L.; Shchukina, I.; Asher, J. L.; Sidorov, S.; Artyomov, M. N.; Dixit, V. D. Ketogenesis Activates Metabolically Protective $\Gamma\delta$ T Cells in Visceral Adipose Tissue. *Nature Metabolism* **2020**, *2* (1), 50–61. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0160-6>.
- (180) Youm, Y.-H.; Nguyen, K. Y.; Grant, R. W.; Goldberg, E. L.; Bodogai, M.; Kim, D.; D'Agostino, D.; Planavsky, N.; Lupfer, C.; Kanneganti, T. D.; Kang, S.; Horvath, T. L.; Fahmy, T. M.; Crawford, P. A.; Biragyn, A.; Alnemri, E.; Dixit, V. D. Ketone Body β -Hydroxybutyrate Blocks the NLRP3 Inflammasome-Mediated Inflammatory Disease. *Nat Med* **2015**, *21* (3), 263–269. <https://doi.org/10.1038/nm.3804>.
- (181) Pasala, S.; Barr, T.; Messaoudi, I. Impact of Alcohol Abuse on the Adaptive Immune System. *Alcohol Res* **2015**, *37* (2), 185–197.
- (182) Liu, Y. K. Leukopenia in Alcoholics. *Am. J. Med.* **1973**, *54* (5), 605–610. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(73\)90118-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(73)90118-6).
- (183) Cook, R. T.; Ballas, Z. K.; Waldschmidt, T. J.; Vandersteen, D.; LaBrecque, D. R.; Cook, B. L. Modulation of T-Cell Adhesion Markers, and the CD45R and CD57 Antigens in Human Alcoholics. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **1995**, *19* (3), 555–563. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1995.tb01548.x>.
- (184) Song, K.; Coleman, R. A.; Alber, C.; Ballas, Z. K.; Waldschmidt, T. J.; Mortari, F.; LaBrecque, D. R.; Cook, R. T. TH1 Cytokine Response of CD57+ T-Cell Subsets in Healthy Controls and Patients with Alcoholic Liver Disease. *Alcohol* **2001**, *24* (3), 155–167. [https://doi.org/10.1016/s0741-8329\(01\)00146-x](https://doi.org/10.1016/s0741-8329(01)00146-x).
- (185) Boule, L. A.; Kovacs, E. J. Alcohol, Aging, and Innate Immunity. *J Leukoc Biol* **2017**, *102* (1), 41–55. <https://doi.org/10.1189/jlb.4RU1016-450R>.
- (186) Tønnesen, H.; Andersen, J. R.; Pedersen, A. E.; Kaiser, A. H. Lymphopenia in Heavy Drinkers--Reversibility and Relation to the Duration of Drinking Episodes. *Ann. Med.* **1990**, *22* (4), 229–231. <https://doi.org/10.3109/07853899009148931>.
- (187) Romeo, J.; Wärnberg, J.; Díaz, L. E.; González-Gross, M.; Marcos, A. Effects of Moderate Beer Consumption on First-Line Immunity of Healthy Adults. *J. Physiol. Biochem.* **2007**, *63* (2), 153–159. <https://doi.org/10.1007/bf03168226>.
- (188) Cohen, S.; Tyrrell, D. A.; Russell, M. A.; Jarvis, M. J.; Smith, A. P. Smoking, Alcohol Consumption, and Susceptibility to the Common Cold. *Am J Public Health* **1993**, *83* (9), 1277–1283. <https://doi.org/10.2105/ajph.83.9.1277>.
- (189) Takkouche, B.; Regueira-Méndez, C.; García-Closas, R.; Figueiras, A.; Gestal-Otero, J. J.; Hernán, M. A. Intake of Wine, Beer, and Spirits and the Risk of Clinical Common Cold. *Am. J. Epidemiol.* **2002**, *155* (9), 853–858. <https://doi.org/10.1093/aje/155.9.853>.
- (190) Joosten, M. M.; van Erk, M. J.; Pellis, L.; Witkamp, R. F.; Hendriks, H. F. J. Moderate Alcohol Consumption Alters Both Leucocyte Gene Expression Profiles and Circulating Proteins Related to Immune

Response and Lipid Metabolism in Men. *Br. J. Nutr.* **2012**, *108* (4), 620–627. <https://doi.org/10.1017/S0007114511005988>.

(191) Curtis, B. J.; Zahs, A.; Kovacs, E. J. Epigenetic Targets for Reversing Immune Defects Caused by Alcohol Exposure. *Alcohol Res* **2013**, *35* (1), 97–113.

(192) Smith, C.; Lombard, K. A.; Peffley, E. B.; Liu, W. Genetic Analysis of Quercetin in Onion (*Allium cepa* L.) “Lady Raider” [/paper/Genetic-Analysis-of-Quercetin-in-Onion-\(Allium-cepa-Smith-Lombard/03daea262de35332b5cb70b1114ce490e5b7e905](https://doi.org/10.1017/S0007114511005988) (accessed Mar 21, 2020).

(193) Verlinden, S.; McDonald, L.; Kotcon, J.; Childs, S. Long-Term Effect of Manure Application in a Certified Organic Production System on Soil Physical and Chemical Parameters and Vegetable Yields. *HortTechnology* **2017**, *27* (2), 171–176. <https://doi.org/10.21273/HORTTECH03348-16>.

(194) Petrus, K.; Schwartz, H.; Sontag, G. Analysis of Flavonoids in Honey by HPLC Coupled with Coulometric Electrode Array Detection and Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Anal Bioanal Chem* **2011**, *400* (8), 2555–2563. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-4614-7>.

(195) Sampson, L.; Rimm, E.; Hollman, P. C. H.; de Vries, J. H. M.; Katan, M. B. Flavonol and Flavone Intakes in US Health Professionals. *J Am Diet Assoc* **2002**, *102* (10), 1414–1420. [https://doi.org/10.1016/s0002-8223\(02\)90314-7](https://doi.org/10.1016/s0002-8223(02)90314-7).

(196) Zamora-Ros, R.; Andres-Lacueva, C.; Lamuela-Raventós, R. M.; Berenguer, T.; Jakszyn, P.; Barricarte, A.; Ardanaz, E.; Amiano, P.; Dorronsoro, M.; Larrañaga, N.; Martínez, C.; Sánchez, M. J.; Navarro, C.; Chirlaque, M. D.; Tormo, M. J.; Quirós, J. R.; González, C. A. Estimation of Dietary Sources and Flavonoid Intake in a Spanish Adult Population (EPIC-Spain). *J Am Diet Assoc* **2010**, *110* (3), 390–398. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2009.11.024>.

(197) Häkkinen, S. H.; Kärenlampi, S. O.; Heinonen, I. M.; Mykkänen, H. M.; Törrönen, A. R. Content of the Flavonols Quercetin, Myricetin, and Kaempferol in 25 Edible Berries. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47* (6), 2274–2279. <https://doi.org/10.1021/jf9811065>.

(198) Williamson, G.; Manach, C. Bioavailability and Bioefficacy of Polyphenols in Humans. II. Review of 93 Intervention Studies. *Am. J. Clin. Nutr.* **2005**, *81* (1 Suppl), 243S–255S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.243S>.

(199) Wiczowski, W.; Romaszko, J.; Bucinski, A.; Szawara-Nowak, D.; Honke, J.; Zielinski, H.; Piskula, M. K. Quercetin from Shallots (*Allium Cepa* L. Var. *Aggregatum*) Is More Bioavailable than Its Glucosides. *J. Nutr.* **2008**, *138* (5), 885–888. <https://doi.org/10.1093/jn/138.5.885>.

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

(201) Mamani-Matsuda, M.; Kauss, T.; Al-Kharrat, A.; Rambert, J.; Fawaz, F.; Thiolat, D.; Moynet, D.; Coves, S.; Malvy, D.; Mossalayi, M. D. Therapeutic and Preventive Properties of Quercetin in Experimental Arthritis Correlate with Decreased Macrophage Inflammatory Mediators. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *72* (10), 1304–1310. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.08.001>.

(202) Kobori, M.; Takahashi, Y.; Sakurai, M.; Akimoto, Y.; Tsushida, T.; Oike, H.; Ippoushi, K. Quercetin Suppresses Immune Cell Accumulation and Improves Mitochondrial Gene Expression in Adipose Tissue of Diet-Induced Obese Mice. *Mol Nutr Food Res* **2016**, *60* (2), 300–312. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500595>.

(203) Li, Y.; Yao, J.; Han, C.; Yang, J.; Chaudhry, M. T.; Wang, S.; Liu, H.; Yin, Y. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients* **2016**, *8* (3), 167. <https://doi.org/10.3390/nu8030167>.

(204) Chiow, K. H.; Phoon, M. C.; Putti, T.; Tan, B. K. H.; Chow, V. T. Evaluation of Antiviral Activities of Houttuynia Cordata Thunb. Extract, Quercetin, Quercetrin and Cinanserin on Murine Coronavirus and Dengue

Virus Infection. *Asian Pac J Trop Med* **2016**, *9* (1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2015.12.002>.

(205) Jo, S.; Kim, H.; Kim, S.; Shin, D. H.; Kim, M.-S. Characteristics of Flavonoids as Potent MERS-CoV 3C-like Protease Inhibitors. *Chem Biol Drug Des* **2019**, *94* (6), 2023–2030. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13604>.

(206) Uchide, N.; Toyoda, H. Antioxidant Therapy as a Potential Approach to Severe Influenza-Associated Complications. *Molecules* **2011**, *16* (3), 2032–2052. <https://doi.org/10.3390/molecules23100000>.

(207) Wu, W.; Li, R.; Li, X.; He, J.; Jiang, S.; Liu, S.; Yang, J. Quercetin as an Antiviral Agent Inhibits Influenza A Virus (IAV) Entry. *Viruses* **2015**, *8* (1). <https://doi.org/10.3390/v8010006>.

(208) Farazuddin, M.; Mishra, R.; Jing, Y.; Srivastava, V.; Comstock, A. T.; Sajjan, U. S. Quercetin Prevents Rhinovirus-Induced Progression of Lung Disease in Mice with COPD Phenotype. *PLoS ONE* **2018**, *13* (7), e0199612. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199612>.

(209) Jo, S.; Kim, S.; Shin, D. H.; Kim, M.-S. Inhibition of SARS-CoV 3CL Protease by Flavonoids. *J Enzyme Inhib Med Chem* **2020**, *35* (1), 145–151. <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1690480>.

(210) Heinz, S. A.; Henson, D. A.; Austin, M. D.; Jin, F.; Nieman, D. C. Quercetin Supplementation and Upper Respiratory Tract Infection: A Randomized Community Clinical Trial. *Pharmacol. Res.* **2010**, *62* (3), 237–242. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.05.001>.

(211) Heinz, S. A.; Henson, D. A.; Nieman, D. C.; Austin, M. D.; Jin, F. A 12-Week Supplementation with Quercetin Does Not Affect Natural Killer Cell Activity, Granulocyte Oxidative Burst Activity or Granulocyte Phagocytosis in Female Human Subjects. *Br. J. Nutr.* **2010**, *104* (6), 849–857. <https://doi.org/10.1017/S000711451000156X>.

(212) Nieman, D. C.; Henson, D. A.; Gross, S. J.; Jenkins, D. P.; Davis, J. M.; Murphy, E. A.; Carmichael, M. D.; Dumke, C. L.; Utter, A. C.; McAnulty, S. R.; McAnulty, L. S.; Mayer, E. P. Quercetin Reduces Illness but Not Immune Perturbations after Intensive Exercise. *Med Sci Sports Exerc* **2007**, *39* (9), 1561–1569. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318076b566>.

(213) Henson, D.; Nieman, D.; Davis, J. M.; Dumke, C.; Gross, S.; Murphy, A.; Carmichael, M.; Jenkins, D. P.; Quindry, J.; McAnulty, S.; McAnulty, L.; Utter, A.; Mayer, E. Post-160-Km Race Illness Rates and Decreases in Granulocyte Respiratory Burst and Salivary IgA Output Are Not Countered by Quercetin Ingestion. *Int J Sports Med* **2008**, *29* (10), 856–863. <https://doi.org/10.1055/s-2007-989424>.

(214) Nieman, D. C.; Henson, D. A.; Maxwell, K. R.; Williams, A. S.; McAnulty, S. R.; Jin, F.; Shanely, R. A.; Lines, T. C. Effects of Quercetin and EGCG on Mitochondrial Biogenesis and Immunity. *Med Sci Sports Exerc* **2009**, *41* (7), 1467–1475. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318199491f>.

(215) Song, J.; Kwon, O.; Chen, S.; Daruwala, R.; Eck, P.; Park, J. B.; Levine, M. Flavonoid Inhibition of Sodium-Dependent Vitamin C Transporter 1 (SVCT1) and Glucose Transporter Isoform 2 (GLUT2), Intestinal Transporters for Vitamin C and Glucose. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277* (18), 15252–15260. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110496200>.

(216) Kwon, O.; Eck, P.; Chen, S.; Corpe, C. P.; Lee, J.-H.; Kruhlak, M.; Levine, M. Inhibition of the Intestinal Glucose Transporter GLUT2 by Flavonoids. *FASEB J.* **2007**, *21* (2), 366–377. <https://doi.org/10.1096/fj.06-6620com>.

(217) Amaral, F. A.; Costa, V. V.; Tavares, L. D.; Sachs, D.; Coelho, F. M.; Fagundes, C. T.; Soriani, F. M.; Silveira, T. N.; Cunha, L. D.; Zamboni, D. S.; Quesniaux, V.; Peres, R. S.; Cunha, T. M.; Cunha, F. Q.; Ryffel, B.; Souza, D. G.; Teixeira, M. M. NLRP3 Inflammasome-Mediated Neutrophil Recruitment and Hypernociception Depend on Leukotriene B(4) in a Murine Model of Gout. *Arthritis Rheum.* **2012**, *64* (2), 474–484. <https://doi.org/10.1002/art.33355>.

- (218) Jhang, J.-J.; Lu, C.-C.; Ho, C.-Y.; Cheng, Y.-T.; Yen, G.-C. Protective Effects of Catechin against Monosodium Urate-Induced Inflammation through the Modulation of NLRP3 Inflammasome Activation. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63* (33), 7343–7352. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b02605>.
- (219) Lim, H.; Min, D. S.; Park, H.; Kim, H. P. Flavonoids Interfere with NLRP3 Inflammasome Activation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2018**, *355*, 93–102. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.06.022>.
- (220) Chu, S.-L.; Fu, H.; Yang, J.-X.; Liu, G.-X.; Dou, P.; Zhang, L.; Tu, P.-F.; Wang, X.-M. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of Pu'er Tea Extract on the Regulation of Metabolic Syndrome. *Chin J Integr Med* **2011**, *17* (7), 492–498. <https://doi.org/10.1007/s11655-011-0781-4>.
- (221) Kesic, M. J.; Simmons, S. O.; Bauer, R.; Jaspers, I. Nrf2 Expression Modifies Influenza A Entry and Replication in Nasal Epithelial Cells. *Free Radic. Biol. Med.* **2011**, *51* (2), 444–453. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.027>.
- (222) Hsu, S. Compounds Derived from Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) as a Novel Approach to the Prevention of Viral Infections. *Inflamm Allergy Drug Targets* **2015**, *14* (1), 13–18. <https://doi.org/10.2174/1871528114666151022150122>.
- (223) Xu, J.; Xu, Z.; Zheng, W. A Review of the Antiviral Role of Green Tea Catechins. *Molecules* **2017**, *22* (8). <https://doi.org/10.3390/molecules22081337>.
- (224) Ge, M.; Xiao, Y.; Chen, H.; Luo, F.; Du, G.; Zeng, F. Multiple Antiviral Approaches of (-)-Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) against Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus Infection in Vitro. *Antiviral Res.* **2018**, *158*, 52–62. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.07.012>.
- (225) Furushima, D.; Ide, K.; Yamada, H. Effect of Tea Catechins on Influenza Infection and the Common Cold with a Focus on Epidemiological/Clinical Studies. *Molecules* **2018**, *23* (7). <https://doi.org/10.3390/molecules23071795>.
- (226) Wills, E. D. Enzyme Inhibition by Allicin, the Active Principle of Garlic. *Biochem J* **1956**, *63* (3), 514–520.
- (227) Kuttan, G. Immunomodulatory Effect of Some Naturally Occuring Sulphur-Containing Compounds. *J Ethnopharmacol* **2000**, *72* (1–2), 93–99.
- (228) Nantz, M. P.; Rowe, C. A.; Muller, C. E.; Creasy, R. A.; Stanilka, J. M.; Percival, S. S. Supplementation with Aged Garlic Extract Improves Both NK and $\gamma\delta$ -T Cell Function and Reduces the Severity of Cold and Flu Symptoms: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Nutrition Intervention. *Clin Nutr* **2012**, *31* (3), 337–344. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.11.019>.
- (229) Josling, P. Preventing the Common Cold with a Garlic Supplement: A Double-Blind, Placebo-Controlled Survey. *Adv Ther* **2001**, *18* (4), 189–193. <https://doi.org/10.1007/bf02850113>.
- (230) Goncagul, G.; Ayaz, E. Antimicrobial Effect of Garlic (*Allium Sativum*). *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* **2010**, *5* (1), 91–93. <https://doi.org/10.2174/157489110790112536>.
- (231) Gökalp, F. The Inhibition Effect of Garlic-Derived Compounds on Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Saquinavir. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2018**, *32* (11), e22215. <https://doi.org/10.1002/jbt.22215>.
- (232) Lissiman, E.; Bhasale, A. L.; Cohen, M. Garlic for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**, No. 11, CD006206. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006206.pub4>.
- (233) Lissiman, E.; Bhasale, A. L.; Cohen, M. Garlic for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev* **2012**, No. 3, CD006206. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006206.pub3>.

- (234) Santhosha, S. G.; Jamuna, P.; Prabhavathi, S. N. Bioactive Components of Garlic and Their Physiological Role in Health Maintenance: A Review. **2013**.
- (235) Ademiluyi, A. O.; Oboh, G.; Owoloye, T. R.; Agbebi, O. J. Modulatory Effects of Dietary Inclusion of Garlic (*Allium Sativum*) on Gentamycin-Induced Hepatotoxicity and Oxidative Stress in Rats. *Asian Pac J Trop Biomed* **2013**, *3* (6), 470–475. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(13\)60098-2](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60098-2).
- (236) Simone-Finstrom, M.; Spivak, M. Propolis and Bee Health: The Natural History and Significance of Resin Use by Honey Bees. *Apidologie* **2010**, *41* (3), 295–311. <https://doi.org/10.1051/apido/2010016>.
- (237) Simone-Finstrom, M.; Borba, R. S.; Wilson, M.; Spivak, M. Propolis Counteracts Some Threats to Honey Bee Health. *Insects* **2017**, *8* (2). <https://doi.org/10.3390/insects8020046>.
- (238) Silva-Carvalho, R.; Baltazar, F.; Almeida-Aguiar, C. Propolis: A Complex Natural Product with a Plethora of Biological Activities That Can Be Explored for Drug Development. *Evid Based Complement Alternat Med* **2015**, *2015*, 206439. <https://doi.org/10.1155/2015/206439>.
- (239) Przybyłek, I.; Karpiński, T. M. Antibacterial Properties of Propolis. *Molecules* **2019**, *24* (11). <https://doi.org/10.3390/molecules24112047>.
- (240) Jafari, H. S.; Sáez-Llorens, X.; Severien, C.; Parras, F.; Friedland, I.; Rinderknecht, S.; Ehrett, S.; Olsen, K. D.; Abramowsky, C.; McCracken, G. H. Effects of Antifungal Therapy on Inflammation, Sterilization, and Histology in Experimental *Candida Albicans* Meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38* (1), 83–89. <https://doi.org/10.1128/aac.38.1.83>.
- (241) Marcucci, M. C. Propolis: Chemical Composition, Biological Properties and Therapeutic Activity. *Apidologie* **1995**, *26* (2), 83–99. <https://doi.org/10.1051/apido:19950202>.
- (242) Huleihel, M.; Isanu, V. Anti-Herpes Simplex Virus Effect of an Aqueous Extract of Propolis. *Isr. Med. Assoc. J.* **2002**, *4* (11 Suppl), 923–927.
- (243) Gekker, G.; Hu, S.; Spivak, M.; Lokensgard, J. R.; Peterson, P. K. Anti-HIV-1 Activity of Propolis in CD4(+) Lymphocyte and Microglial Cell Cultures. *J Ethnopharmacol* **2005**, *102* (2), 158–163. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.05.045>.
- (244) Viuda-Martos, M.; Ruiz-Navajas, Y.; Fernández-López, J.; Pérez-Alvarez, J. A. Functional Properties of Honey, Propolis, and Royal Jelly. *J. Food Sci.* **2008**, *73* (9), R117-124. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2008.00966.x>.
- (245) Yildirim, A.; Duran, G. G.; Duran, N.; Jenedi, K.; Bolgul, B. S.; Miralloglu, M.; Muz, M. Antiviral Activity of Hatay Propolis Against Replication of Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2. *Med. Sci. Monit.* **2016**, *22*, 422–430. <https://doi.org/10.12659/msm.897282>.
- (246) Sforcin, J. M. Biological Properties and Therapeutic Applications of Propolis. *Phytother Res* **2016**, *30* (6), 894–905. <https://doi.org/10.1002/ptr.5605>.
- (247) Debiaggi, M.; Tateo, F.; Pagani, L.; Luini, M.; Romero, E. Effects of Propolis Flavonoids on Virus Infectivity and Replication. *Microbiologica* **1990**, *13* (3), 207–213.
- (248) Leibovitz, B.; Siegel, B. V. Ascorbic Acid and the Immune Response. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1981**, *135*, 1–25. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-9200-6_1.
- (249) Anderson, R.; Smit, M. J.; Joone, G. K.; Van Staden, A. M. Vitamin C and Cellular Immune Functions. Protection against Hypochlorous Acid-Mediated Inactivation of Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase and ATP Generation in Human Leukocytes as a Possible Mechanism of Ascorbate-Mediated

Immunostimulation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1990**, *587*, 34–48. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb00131.x>.

(250) Siegel, B. V. Enhancement of Interferon Production by Poly(RI)-Poly(RC) in Mouse Cell Cultures by Ascorbic Acid. *Nature* **1975**, *254* (5500), 531–532. <https://doi.org/10.1038/254531a0>.

(251) Manzella, J. P.; Roberts, N. J. Human Macrophage and Lymphocyte Responses to Mitogen Stimulation after Exposure to Influenza Virus, Ascorbic Acid, and Hyperthermia. *J. Immunol.* **1979**, *123* (5), 1940–1944.

(252) Jeong, Y.-J.; Kim, J.-H.; Hong, J.-M.; Kang, J. S.; Kim, H.-R.; Lee, W. J.; Hwang, Y. Vitamin C Treatment of Mouse Bone Marrow-Derived Dendritic Cells Enhanced CD8(+) Memory T Cell Production Capacity of These Cells in Vivo. *Immunobiology* **2014**, *219* (7), 554–564. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2014.03.006>.

(253) White, L. A.; Freeman, C. Y.; Forrester, B. D.; Chappell, W. A. In Vitro Effect of Ascorbic Acid on Infectivity of Herpesviruses and Paramyxoviruses. *J. Clin. Microbiol.* **1986**, *24* (4), 527–531.

(254) Oudemans-van Straaten, H. M.; Spoelstra-de Man, A. M.; de Waard, M. C. Vitamin C Revisited. *Crit Care* **2014**, *18* (4), 460. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0460-x>.

(255) Klenner, F. R. The Treatment of Poliomyelitis and Other Virus Diseases with Vitamin C. *South Med Surg* **1949**, *111* (7), 209–214.

(256) Pauling, L. Ascorbic Acid and the Common Cold. *Am. J. Clin. Nutr.* **1971**, *24* (11), 1294–1299. <https://doi.org/10.1093/ajcn/24.11.1294>.

(257) Larsen, R.; Gozzelino, R.; Jeney, V.; Tokaji, L.; Bozza, F. A.; Japiassú, A. M.; Bonaparte, D.; Cavalcante, M. M.; Chora, A.; Ferreira, A.; Marguti, I.; Cardoso, S.; Sepúlveda, N.; Smith, A.; Soares, M. P. A Central Role for Free Heme in the Pathogenesis of Severe Sepsis. *Sci Transl Med* **2010**, *2* (51), 51ra71. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001118>.

(258) Seo, M. Y.; Lee, S. M. Protective Effect of Low Dose of Ascorbic Acid on Hepatobiliary Function in Hepatic Ischemia/Reperfusion in Rats. *J. Hepatol.* **2002**, *36* (1), 72–77. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(01\)00236-7](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)00236-7).

(259) Kuck, J. L.; Bastarache, J. A.; Shaver, C. M.; Fessel, J. P.; Dikalov, S. I.; May, J. M.; Ware, L. B. Ascorbic Acid Attenuates Endothelial Permeability Triggered by Cell-Free Hemoglobin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2018**, *495* (1), 433–437. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.11.058>.

(260) Mühlhöfer, A.; Mrosek, S.; Schlegel, B.; Trommer, W.; Rozario, F.; Böhles, H.; Schremmer, D.; Zoller, W. G.; Biesalski, H. K. High-Dose Intravenous Vitamin C Is Not Associated with an Increase of pro-Oxidative Biomarkers. *Eur J Clin Nutr* **2004**, *58* (8), 1151–1158. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601943>.

(261) Chen, Q.; Espey, M. G.; Krishna, M. C.; Mitchell, J. B.; Corpe, C. P.; Buettner, G. R.; Shacter, E.; Levine, M. Pharmacologic Ascorbic Acid Concentrations Selectively Kill Cancer Cells: Action as a pro-Drug to Deliver Hydrogen Peroxide to Tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102* (38), 13604–13609. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506390102>.

(262) Hu, X.; Yuan, L.; Wang, H.; Li, C.; Cai, J.; Hu, Y.; Ma, C. Efficacy and Safety of Vitamin C for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Surg* **2017**, *37*, 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.12.009>.

(263) Marik, P. E. Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT Therapy) for the Treatment of Sepsis. Focus on Ascorbic Acid. *Nutrients* **2018**, *10* (11). <https://doi.org/10.3390/nu10111762>.

(264) Carr, A.; Frei, B. Does Vitamin C Act as a Pro-Oxidant under Physiological Conditions? *FASEB J.* **1999**,

13 (9), 1007–1024. <https://doi.org/10.1096/fasebj.13.9.1007>.

(265) Hemilä, H.; Douglas, R. M. Vitamin C and Acute Respiratory Infections. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **1999**, *3* (9), 756–761.

(266) Field, C. J.; Johnson, I. R.; Schley, P. D. Nutrients and Their Role in Host Resistance to Infection. *J. Leukoc. Biol.* **2002**, *71* (1), 16–32.

(267) Hemilä, H.; Chalker, E. Vitamin C for Preventing and Treating the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev* **2013**, No. 1, CD000980. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000980.pub4>.

(268) Ran, L.; Zhao, W.; Wang, J.; Wang, H.; Zhao, Y.; Tseng, Y.; Bu, H. Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int* **2018**, *2018*, 1837634. <https://doi.org/10.1155/2018/1837634>.

(269) Douglas, R. M.; Hemilä, H.; Chalker, E.; Treacy, B. Vitamin C for Preventing and Treating the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev* **2007**, No. 3, CD000980. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000980.pub3>.

(270) Hemilä, H. Vitamin C Intake and Susceptibility to Pneumonia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **1997**, *16* (9), 836–837. <https://doi.org/10.1097/00006454-199709000-00003>.

(271) Atherton, J. G.; Kratzing, C. C.; Fisher, A. The Effect of Ascorbic Acid on Infection Chick-Embryo Ciliated Tracheal Organ Cultures by Coronavirus. *Arch. Virol.* **1978**, *56* (3), 195–199. <https://doi.org/10.1007/bf01317848>.

(272) Hemilä, H. Vitamin C and SARS Coronavirus. *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, *52* (6), 1049–1050. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh002>.

(273) Cai, Y.; Li, Y.-F.; Tang, L.-P.; Tsoi, B.; Chen, M.; Chen, H.; Chen, X.-M.; Tan, R.-R.; Kurihara, H.; He, R.-R. A New Mechanism of Vitamin C Effects on A/FM/1/47(H1N1) Virus-Induced Pneumonia in Restraint-Stressed Mice. *Biomed Res Int* **2015**, *2015*, 675149. <https://doi.org/10.1155/2015/675149>.

(274) Chen, J.-Y.; Chang, C.-Y.; Feng, P.-H.; Chu, C.-C.; So, E. C.; Hu, M.-L. Plasma Vitamin C Is Lower in Postherpetic Neuralgia Patients and Administration of Vitamin C Reduces Spontaneous Pain but Not Brush-Evoked Pain. *Clin J Pain* **2009**, *25* (7), 562–569. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318193cf32>.

(275) Kim, G. N.; Yoo, W. S.; Park, M. H.; Chung, J. K.; Han, Y. S.; Chung, I. Y.; Seo, S. W.; Yoo, J. M.; Kim, S. J. Clinical Features of Herpes Simplex Keratitis in a Korean Tertiary Referral Center: Efficacy of Oral Antiviral and Ascorbic Acid on Recurrence. *Korean J Ophthalmol* **2018**, *32* (5), 353–360. <https://doi.org/10.3341/kjo.2017.0131>.

(276) Colunga Biancatelli, R. M. L.; Berrill, M.; Marik, P. E. The Antiviral Properties of Vitamin C. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2020**, *18* (2), 99–101. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1706483>.

(277) Marik, P. E. Vitamin C for the Treatment of Sepsis: The Scientific Rationale. *Pharmacol. Ther.* **2018**, *189*, 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.04.007>.

(278) Douglas, R. M.; Chalker, E. B.; Treacy, B. Vitamin C for Preventing and Treating the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev* **2000**, No. 2, CD000980. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000980>.

(279) Weber, P.; Bendich, A.; Schalch, W. Vitamin C and Human Health--a Review of Recent Data Relevant to Human Requirements. *Int J Vitam Nutr Res* **1996**, *66* (1), 19–30.

(280) Lang, P. O.; Samaras, N.; Samaras, D.; Aspinall, R. How Important Is Vitamin D in Preventing Infections? *Osteoporos Int* **2013**, *24* (5), 1537–1553. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2204-6>.

- (281) Zdrengeha, M. T.; Makrinioti, H.; Bagacean, C.; Bush, A.; Johnston, S. L.; Stanciu, L. A. Vitamin D Modulation of Innate Immune Responses to Respiratory Viral Infections. *Rev. Med. Virol.* **2017**, *27* (1). <https://doi.org/10.1002/rmv.1909>.
- (282) Lang, P. O.; Aspinall, R. Vitamin D Status and the Host Resistance to Infections: What It Is Currently (Not) Understood. *Clin Ther* **2017**, *39* (5), 930–945. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.04.004>.
- (283) Hoe, E.; Nathanielsz, J.; Toh, Z. Q.; Spry, L.; Marimla, R.; Balloch, A.; Mulholland, K.; Licciardi, P. V. Anti-Inflammatory Effects of Vitamin D on Human Immune Cells in the Context of Bacterial Infection. *Nutrients* **2016**, *8* (12). <https://doi.org/10.3390/nu8120806>.
- (284) Lang, P. O.; Aspinall, R. Can We Translate Vitamin D Immunomodulating Effect on Innate and Adaptive Immunity to Vaccine Response? *Nutrients* **2015**, *7* (3), 2044–2060. <https://doi.org/10.3390/nu7032044>.
- (285) Li, Y. C.; Chen, Y.; Du, J. Critical Roles of Intestinal Epithelial Vitamin D Receptor Signaling in Controlling Gut Mucosal Inflammation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2015**, *148*, 179–183. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.01.011>.
- (286) MacLaughlin, J.; Holick, M. F. Aging Decreases the Capacity of Human Skin to Produce Vitamin D₃. *J. Clin. Invest.* **1985**, *76* (4), 1536–1538. <https://doi.org/10.1172/JCI112134>.
- (287) Tangpricha, V.; Pearce, E. N.; Chen, T. C.; Holick, M. F. Vitamin D Insufficiency among Free-Living Healthy Young Adults. *Am J Med* **2002**, *112* (8), 659–662.
- (288) Holick, M. F. Sunlight and Vitamin D for Bone Health and Prevention of Autoimmune Diseases, Cancers, and Cardiovascular Disease. *Am. J. Clin. Nutr.* **2004**, *80* (6 Suppl), 1678S–88S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1678S>.
- (289) Nonnecke, B. J.; McGill, J. L.; Ridpath, J. F.; Sacco, R. E.; Lippolis, J. D.; Reinhardt, T. A. Acute Phase Response Elicited by Experimental Bovine Diarrhea Virus (BVDV) Infection Is Associated with Decreased Vitamin D and E Status of Vitamin-Replete Preruminant Calves. *J. Dairy Sci.* **2014**, *97* (9), 5566–5579. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8293>.
- (290) Martineau, A. R.; Jolliffe, D. A.; Hooper, R. L.; Greenberg, L.; Aloia, J. F.; Bergman, P.; Dubnov-Raz, G.; Esposito, S.; Ganmaa, D.; Ginde, A. A.; Goodall, E. C.; Grant, C. C.; Griffiths, C. J.; Janssens, W.; Laaksi, I.; Manaseki-Holland, S.; Mauger, D.; Murdoch, D. R.; Neale, R.; Rees, J. R.; Simpson, S.; Stelmach, I.; Kumar, G. T.; Urashima, M.; Camargo, C. A. Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *BMJ* **2017**, *356*, i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
- (291) de Castro Kroner, J.; Sommer, A.; Fabri, M. Vitamin D Every Day to Keep the Infection Away? *Nutrients* **2015**, *7* (6), 4170–4188. <https://doi.org/10.3390/nu7064170>.
- (292) Ginde, A. A.; Mansbach, J. M.; Camargo, C. A. Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Upper Respiratory Tract Infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.* **2009**, *169* (4), 384–390. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.560>.
- (293) de Haan, K.; Groeneveld, A. B. J.; de Geus, H. R. H.; Egal, M.; Struijs, A. Vitamin D Deficiency as a Risk Factor for Infection, Sepsis and Mortality in the Critically Ill: Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care* **2014**, *18* (6), 660. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0660-4>.
- (294) Upala, S.; Sanguankeo, A.; Permpalung, N. Significant Association between Vitamin D Deficiency and Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Anesthesiol* **2015**, *15*, 84. <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0063-3>.
- (295) Matysiak-Luśnia, K. Vitamin D in Critically Ill Patients. *Anaesthesiol Intensive Ther* **2016**, *48* (3), 201–

207. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2016.0034>.

(296) Amrein, K.; Schnedl, C.; Holl, A.; Riedl, R.; Christopher, K. B.; Pachler, C.; Urbanic Purkart, T.; Waltensdorfer, A.; Münch, A.; Warnkross, H.; Stojakovic, T.; Bisping, E.; Toller, W.; Smolle, K.-H.; Berghold, A.; Pieber, T. R.; Dobnig, H. Effect of High-Dose Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Critically Ill Patients with Vitamin D Deficiency: The VITdAL-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2014**, *312* (15), 1520–1530. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13204>.

(297) Science, M.; Maguire, J. L.; Russell, M. L.; Smieja, M.; Walter, S. D.; Loeb, M. Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Influenza Vaccine Immunogenicity in Children and Adolescents. *PLoS One* **2014**, *9* (1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083553>.

(298) He, C.-S.; Aw Yong, X. H.; Walsh, N. P.; Gleeson, M. Is There an Optimal Vitamin D Status for Immunity in Athletes and Military Personnel? *Exerc Immunol Rev* **2016**, *22*, 42–64.

(299) Takács, I.; Tóth, B. E.; Szekeres, L.; Szabó, B.; Bakos, B.; Lakatos, P. Randomized Clinical Trial to Comparing Efficacy of Daily, Weekly and Monthly Administration of Vitamin D3. *Endocrine* **2017**, *55* (1), 60–65. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1137-9>.

(300) Bergman, P.; Lindh, A. U.; Björkhem-Bergman, L.; Lindh, J. D. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* **2013**, *8* (6), e65835. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065835>.

(301) Handel, A. E.; Sandve, G. K.; Disanto, G.; Berlanga-Taylor, A. J.; Gallone, G.; Hanwell, H.; Drabløs, F.; Giovannoni, G.; Ebers, G. C.; Ramagopalan, S. V. Vitamin D Receptor ChIP-Seq in Primary CD4+ Cells: Relationship to Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Autoimmune Disease. *BMC Med* **2013**, *11*, 163. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-163>.

(302) Seuter, S.; Neme, A.; Carlberg, C. Epigenome-Wide Effects of Vitamin D and Their Impact on the Transcriptome of Human Monocytes Involve CTCF. *Nucleic Acids Res.* **2016**, *44* (9), 4090–4104. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1519>.

(303) Aglipay, M.; Birken, C. S.; Parkin, P. C.; Loeb, M. B.; Thorpe, K.; Chen, Y.; Laupacis, A.; Mamdani, M.; Macarthur, C.; Hoch, J. S.; Mazzulli, T.; Maguire, J. L.; TARGet Kids! Collaboration. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Wintertime Vitamin D Supplementation on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Young Healthy Children. *JAMA* **2017**, *318* (3), 245–254. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.8708>.

(304) Wu, D.; Lewis, E. D.; Pae, M.; Meydani, S. N. Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Front Immunol* **2018**, *9*, 3160. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03160>.

(305) Lee, G. Y.; Han, S. N. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients* **2018**, *10* (11). <https://doi.org/10.3390/nu10111614>.

(306) Meydani, S. N.; Meydani, M.; Blumberg, J. B.; Leka, L. S.; Siber, G.; Loszewski, R.; Thompson, C.; Pedrosa, M. C.; Diamond, R. D.; Stollar, B. D. Vitamin E Supplementation and in Vivo Immune Response in Healthy Elderly Subjects. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* **1997**, *277* (17), 1380–1386. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540410058031>.

(307) Ravaglia, G.; Forti, P.; Maioli, F.; Bastagli, L.; Facchini, A.; Mariani, E.; Savarino, L.; Sassi, S.; Cucinotta, D.; Lenaz, G. Effect of Micronutrient Status on Natural Killer Cell Immune Function in Healthy Free-Living Subjects Aged ≥ 90 y. *Am. J. Clin. Nutr.* **2000**, *71* (2), 590–598. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.2.590>.

(308) Hemilä, H.; Kaprio, J.; Albanes, D.; Heinonen, O. P.; Virtamo, J. Vitamin C, Vitamin E, and Beta-Carotene in Relation to Common Cold Incidence in Male Smokers. *Epidemiology* **2002**, *13* (1), 32–37. <https://doi.org/10.1097/00001648-200201000-00006>.

- (309) Meydani, S. N.; Leka, L. S.; Fine, B. C.; Dallal, G. E.; Keusch, G. T.; Singh, M. F.; Hamer, D. H. Vitamin E and Respiratory Tract Infections in Elderly Nursing Home Residents: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* **2004**, *292* (7), 828–836. <https://doi.org/10.1001/jama.292.7.828>.
- (310) Beck, M. A.; Kolbeck, P. C.; Rohr, L. H.; Shi, Q.; Morris, V. C.; Levander, O. A. Vitamin E Deficiency Intensifies the Myocardial Injury of Coxsackievirus B3 Infection of Mice. *J. Nutr.* **1994**, *124* (3), 345–358. <https://doi.org/10.1093/jn/124.3.345>.
- (311) Beck, M. A. Increased Virulence of Coxsackievirus B3 in Mice Due to Vitamin E or Selenium Deficiency. *J. Nutr.* **1997**, *127* (5 Suppl), 966S–970S. <https://doi.org/10.1093/jn/127.5.966S>.
- (312) Meydani, S. N.; Lewis, E. D.; Wu, D. Perspective: Should Vitamin E Recommendations for Older Adults Be Increased? *Adv Nutr* **2018**, *9* (5), 533–543. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy035>.
- (313) Semba, R. D. The Role of Vitamin A and Related Retinoids in Immune Function. *Nutr. Rev.* **1998**, *56* (1 Pt 2), S38–48. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1998.tb01643.x>.
- (314) Semba, R. D. Vitamin A and Immunity to Viral, Bacterial and Protozoan Infections. *Proc Nutr Soc* **1999**, *58* (3), 719–727. <https://doi.org/10.1017/s0029665199000944>.
- (315) Tielsch, J. M.; West, K. P.; Katz, J.; Chirambo, M. C.; Schwab, L.; Johnson, G. J.; Tizazu, T.; Swartwood, J.; Sommer, A. Prevalence and Severity of Xerophthalmia in Southern Malawi. *Am. J. Epidemiol.* **1986**, *124* (4), 561–568. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114428>.
- (316) Jee, J.; Hoet, A. E.; Azevedo, M. P.; Vlasova, A. N.; Loerch, S. C.; Pickworth, C. L.; Hanson, J.; Saif, L. J. Effects of Dietary Vitamin A Content on Antibody Responses of Feedlot Calves Inoculated Intramuscularly with an Inactivated Bovine Coronavirus Vaccine. *Am. J. Vet. Res.* **2013**, *74* (10), 1353–1362. <https://doi.org/10.2460/ajvr.74.10.1353>.
- (317) West, C. E.; Sijtsma, S. R.; Kouwenhoven, B.; Rombout, J. H.; van der Zijpp, A. J. Epithelia-Damaging Virus Infections Affect Vitamin A Status in Chickens. *J. Nutr.* **1992**, *122* (2), 333–339. <https://doi.org/10.1093/jn/122.2.333>.
- (318) Omenn, G. S.; Goodman, G. E.; Thornquist, M. D.; Balmes, J.; Cullen, M. R.; Glass, A.; Keogh, J. P.; Meyskens, F. L.; Valanis, B.; Williams, J. H.; Barnhart, S.; Cherniack, M. G.; Brodtkin, C. A.; Hammar, S. Risk Factors for Lung Cancer and for Intervention Effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J. Natl. Cancer Inst.* **1996**, *88* (21), 1550–1559. <https://doi.org/10.1093/jnci/88.21.1550>.
- (319) Middha, P.; Weinstein, S. J.; Männistö, S.; Albanes, D.; Mondul, A. M. β -Carotene Supplementation and Lung Cancer Incidence in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study: The Role of Tar and Nicotine. *Nicotine Tob. Res.* **2019**, *21* (8), 1045–1050. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty115>.
- (320) Goodman, G. E.; Thornquist, M. D.; Balmes, J.; Cullen, M. R.; Meyskens, F. L.; Omenn, G. S.; Valanis, B.; Williams, J. H. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: Incidence of Lung Cancer and Cardiovascular Disease Mortality during 6-Year Follow-up after Stopping Beta-Carotene and Retinol Supplements. *J. Natl. Cancer Inst.* **2004**, *96* (23), 1743–1750. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh320>.
- (321) The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Lung Cancer Prevention Study: Design, Methods, Participant Characteristics, and Compliance. The ATBC Cancer Prevention Study Group. *Ann Epidemiol* **1994**, *4* (1), 1–10. [https://doi.org/10.1016/1047-2797\(94\)90036-1](https://doi.org/10.1016/1047-2797(94)90036-1).
- (322) Brigelius-Flohé, R.; Maiorino, M. Glutathione Peroxidases. *Biochim. Biophys. Acta* **2013**, *1830* (5), 3289–3303. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.020>.
- (323) Guillin, O. M.; Vindry, C.; Ohlmann, T.; Chavatte, L. Selenium, Selenoproteins and Viral Infection. *Nutrients* **2019**, *11* (9). <https://doi.org/10.3390/nu11092101>.

- (324) Beck, M. A.; Nelson, H. K.; Shi, Q.; Van Dael, P.; Schiffrin, E. J.; Blum, S.; Barclay, D.; Levander, O. A. Selenium Deficiency Increases the Pathology of an Influenza Virus Infection. *FASEB J.* **2001**, *15* (8), 1481–1483.
- (325) Beck, M. A.; Williams-Toone, D.; Levander, O. A. Coxsackievirus B3-Resistant Mice Become Susceptible in Se/Vitamin E Deficiency. *Free Radic. Biol. Med.* **2003**, *34* (10), 1263–1270. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(03\)00101-1](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(03)00101-1).
- (326) Beck, M. A.; Shi, Q.; Morris, V. C.; Levander, O. A. Benign Coxsackievirus Damages Heart Muscle in Iron-Loaded Vitamin E-Deficient Mice. *Free Radic. Biol. Med.* **2005**, *38* (1), 112–116. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.10.007>.
- (327) Jaspers, I.; Zhang, W.; Brighton, L. E.; Carson, J. L.; Styblo, M.; Beck, M. A. Selenium Deficiency Alters Epithelial Cell Morphology and Responses to Influenza. *Free Radic. Biol. Med.* **2007**, *42* (12), 1826–1837. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.017>.
- (328) Nelson, H. K.; Shi, Q.; Van Dael, P.; Schiffrin, E. J.; Blum, S.; Barclay, D.; Levander, O. A.; Beck, M. A. Host Nutritional Selenium Status as a Driving Force for Influenza Virus Mutations. *FASEB J.* **2001**, *15* (10), 1846–1848.
- (329) Mares, M.; Haase, H. Zinc and Immunity: An Essential Interrelation. *Arch. Biochem. Biophys.* **2016**, *611*, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.03.022>.
- (330) Prasad, A. S.; Meftah, S.; Abdallah, J.; Kaplan, J.; Brewer, G. J.; Bach, J. F.; Dardenne, M. Serum Thymulin in Human Zinc Deficiency. *J. Clin. Invest.* **1988**, *82* (4), 1202–1210. <https://doi.org/10.1172/JCI113717>.
- (331) Keen, C. L.; Gershwin, M. E. Zinc Deficiency and Immune Function. *Annu. Rev. Nutr.* **1990**, *10*, 415–431. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.10.070190.002215>.
- (332) Prasad, A. S. Effects of Zinc Deficiency on Th1 and Th2 Cytokine Shifts. *J. Infect. Dis.* **2000**, *182 Suppl 1*, S62–68. <https://doi.org/10.1086/315916>.
- (333) Hawrylowicz, C. M.; O'Garra, A. Potential Role of Interleukin-10-Secreting Regulatory T Cells in Allergy and Asthma. *Nat. Rev. Immunol.* **2005**, *5* (4), 271–283. <https://doi.org/10.1038/nri1589>.
- (334) Kitabayashi, C.; Fukada, T.; Kanamoto, M.; Ohashi, W.; Hojyo, S.; Atsumi, T.; Ueda, N.; Azuma, I.; Hirota, H.; Murakami, M.; Hirano, T. Zinc Suppresses Th17 Development via Inhibition of STAT3 Activation. *Int. Immunol.* **2010**, *22* (5), 375–386. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxq017>.
- (335) Rosenkranz, E.; Maywald, M.; Hilgers, R.-D.; Brieger, A.; Clarner, T.; Kipp, M.; Plümäkers, B.; Meyer, S.; Schwerdtle, T.; Rink, L. Induction of Regulatory T Cells in Th1-/Th17-Driven Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Zinc Administration. *J. Nutr. Biochem.* **2016**, *29*, 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.11.010>.
- (336) Driessen, C.; Hirv, K.; Kirchner, H.; Rink, L. Zinc Regulates Cytokine Induction by Superantigens and Lipopolysaccharide. *Immunology* **1995**, *84* (2), 272–277.
- (337) Maret, W.; Sandstead, H. H. Zinc Requirements and the Risks and Benefits of Zinc Supplementation. *J Trace Elem Med Biol* **2006**, *20* (1), 3–18. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2006.01.006>.
- (338) Maggini, S.; Beveridge, S.; Suter, M. A Combination of High-Dose Vitamin C plus Zinc for the Common Cold. *J. Int. Med. Res.* **2012**, *40* (1), 28–42. <https://doi.org/10.1177/147323001204000104>.
- (339) Rosenkranz, E.; Hilgers, R.-D.; Uciechowski, P.; Petersen, A.; Plümäkers, B.; Rink, L. Zinc Enhances the Number of Regulatory T Cells in Allergen-Stimulated Cells from Atopic Subjects. *Eur J Nutr* **2017**, *56* (2), 557–567. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1100-1>.

- (340) Wadhwa, N.; Basnet, S.; Natchu, U. C. M.; Shrestha, L. P.; Bhatnagar, S.; Sommerfelt, H.; Strand, T. A.; Ramji, S.; Aggarwal, K. C.; Chellani, H.; Govil, A.; Jajoo, M.; Mathur, N. B.; Bhatt, M.; Mohta, A.; Ansari, I.; Basnet, S.; Chapagain, R. H.; Shah, G. P.; Shrestha, B. M. Zinc as an Adjunct Treatment for Reducing Case Fatality Due to Clinical Severe Infection in Young Infants: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *BMC Pharmacol Toxicol* **2017**, *18*. <https://doi.org/10.1186/s40360-017-0162-5>.
- (341) Eby, G. A.; Davis, D. R.; Halcomb, W. W. Reduction in Duration of Common Colds by Zinc Gluconate Lozenges in a Double-Blind Study. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1984**, *25* (1), 20–24. <https://doi.org/10.1128/aac.25.1.20>.
- (342) Science, M.; Johnstone, J.; Roth, D. E.; Guyatt, G.; Loeb, M. Zinc for the Treatment of the Common Cold: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *CMAJ* **2012**, *184* (10), E551-561. <https://doi.org/10.1503/cmaj.111990>.
- (343) Macknin, M. L.; Piedmonte, M.; Calendine, C.; Janosky, J.; Wald, E. Zinc Gluconate Lozenges for Treating the Common Cold in Children: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* **1998**, *279* (24), 1962–1967. <https://doi.org/10.1001/jama.279.24.1962>.
- (344) Singh, M.; Das, R. R. WITHDRAWN: Zinc for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev* **2015**, No. 4, CD001364. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001364.pub5>.
- (345) te Velhuis, A. J. W.; van den Worm, S. H. E.; Sims, A. C.; Baric, R. S.; Snijder, E. J.; van Hemert, M. J. Zn(2+) Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity in Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLoS Pathog.* **2010**, *6* (11), e1001176. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>.
- (346) Wellinghausen, N.; Driessen, C.; Rink, L. Stimulation of Human Peripheral Blood Mononuclear Cells by Zinc and Related Cations. *Cytokine* **1996**, *8* (10), 767–771. <https://doi.org/10.1006/cyto.1996.0102>.
- (347) Campo, C. A.; Wellinghausen, N.; Faber, C.; Fischer, A.; Rink, L. Zinc Inhibits the Mixed Lymphocyte Culture. *Biol Trace Elem Res* **2001**, *79* (1), 15–22. <https://doi.org/10.1385/BTER:79:1:15>.
- (348) Faber, C.; Gabriel, P.; Ibs, K.-H.; Rink, L. Zinc in Pharmacological Doses Suppresses Allogeneic Reaction without Affecting the Antigenic Response. *Bone Marrow Transplant.* **2004**, *33* (12), 1241–1246. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704509>.
- (349) Duchateau, J.; Delepesse, G.; Vrijens, R.; Collet, H. Beneficial Effects of Oral Zinc Supplementation on the Immune Response of Old People. *Am. J. Med.* **1981**, *70* (5), 1001–1004. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90849-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90849-4).
- (350) Van Campen, D. R. Copper Interference with the Intestinal Absorption of Zinc-65 by Rats. *J. Nutr.* **1969**, *97* (1), 104–108. <https://doi.org/10.1093/jn/97.1.104>.
- (351) Fiske, D. N.; McCoy, H. E.; Kitchens, C. S. Zinc-Induced Sideroblastic Anemia: Report of a Case, Review of the Literature, and Description of the Hematologic Syndrome. *Am. J. Hematol.* **1994**, *46* (2), 147–150. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830460217>.
- (352) Sandstead, H. H. Requirements and Toxicity of Essential Trace Elements, Illustrated by Zinc and Copper. *Am. J. Clin. Nutr.* **1995**, *61* (3 Suppl), 621S-624S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/61.3.621S>.
- (353) Jarrard, D. F. Does Zinc Supplementation Increase the Risk of Prostate Cancer? *Arch. Ophthalmol.* **2005**, *123* (1), 102–103. <https://doi.org/10.1001/archoph.123.1.102>.
- (354) Jayaweera, J. A. A. S.; Reyes, M.; Joseph, A. Childhood Iron Deficiency Anemia Leads to Recurrent Respiratory Tract Infections and Gastroenteritis. *Sci Rep* **2019**, *9* (1), 12637. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49122-z>.

- (355) Weinberg, E. D. Iron Withholding: A Defense against Viral Infections. *Biometals* **1996**, *9* (4), 393–399. <https://doi.org/10.1007/bf00140609>.
- (356) Ganz, T. Systemic Iron Homeostasis. *Physiol. Rev.* **2013**, *93* (4), 1721–1741. <https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2013>.
- (357) Fujita, N.; Sugimoto, R.; Urawa, N.; Araki, J.; Mifuji, R.; Yamamoto, M.; Horiike, S.; Tanaka, H.; Iwasa, M.; Kobayashi, Y.; Adachi, Y.; Kaito, M. Hepatic Iron Accumulation Is Associated with Disease Progression and Resistance to Interferon/Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2007**, *22* (11), 1886–1893. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04759.x>.
- (358) Wessling-Resnick, M. Crossing the Iron Gate: Why and How Transferrin Receptors Mediate Viral Entry. *Annu. Rev. Nutr.* **2018**, *38*, 431–458. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082117-051749>.
- (359) Keil, S. D.; Bowen, R.; Marschner, S. Inactivation of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Plasma Products Using a Riboflavin-Based and Ultraviolet Light-Based Photochemical Treatment. *Transfusion* **2016**, *56* (12), 2948–2952. <https://doi.org/10.1111/trf.13860>.
- (360) Kyme, P.; Thoennissen, N. H.; Tseng, C. W.; Thoennissen, G. B.; Wolf, A. J.; Shimada, K.; Krug, U. O.; Lee, K.; Müller-Tidow, C.; Berdel, W. E.; Hardy, W. D.; Gombart, A. F.; Koeffler, H. P.; Liu, G. Y. C/EBP ϵ Mediates Nicotinamide-Enhanced Clearance of Staphylococcus Aureus in Mice. *J. Clin. Invest.* **2012**, *122* (9), 3316–3329. <https://doi.org/10.1172/JCI62070>.
- (361) Jones, H. D.; Yoo, J.; Crother, T. R.; Kyme, P.; Ben-Shlomo, A.; Khalafi, R.; Tseng, C. W.; Parks, W. C.; Arditi, M.; Liu, G. Y.; Shimada, K. Correction: Nicotinamide Exacerbates Hypoxemia in Ventilator-Induced Lung Injury Independent of Neutrophil Infiltration. *PLoS One* **2015**, *10* (5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128735>.
- (362) Zhang, L.; Liu, Y. Potential Interventions for Novel Coronavirus in China: A Systematic Review. *J. Med. Virol.* **2020**, *92* (5), 479–490. <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>.
- (363) Fraternali, A.; Paoletti, M. F.; Casabianca, A.; Nencioni, L.; Garaci, E.; Palamara, A. T.; Magnani, M. GSH and Analogs in Antiviral Therapy. *Mol. Aspects Med.* **2009**, *30* (1–2), 99–110. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.09.001>.
- (364) Mak, T. W.; Grusdat, M.; Duncan, G. S.; Dostert, C.; Nonnenmacher, Y.; Cox, M.; Binsfeld, C.; Hao, Z.; Brüstle, A.; Itsumi, M.; Jäger, C.; Chen, Y.; Pinkenburg, O.; Camara, B.; Ollert, M.; Bindeslev-Jensen, C.; Vasiliou, V.; Gorrini, C.; Lang, P. A.; Lohoff, M.; Harris, I. S.; Hiller, K.; Brenner, D. Glutathione Primes T Cell Metabolism for Inflammation. *Immunity* **2017**, *46* (4), 675–689. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.03.019>.
- (365) Lian, G.; Gnanaprakasam, J. R.; Wang, T.; Wu, R.; Chen, X.; Liu, L.; Shen, Y.; Yang, M.; Yang, J.; Chen, Y.; Vasiliou, V.; Cassel, T. A.; Green, D. R.; Liu, Y.; Fan, T. W.; Wang, R. Glutathione de Novo Synthesis but Not Recycling Process Coordinates with Glutamine Catabolism to Control Redox Homeostasis and Directs Murine T Cell Differentiation. *Elife* **2018**, *7*. <https://doi.org/10.7554/eLife.36158>.
- (366) Zhang, H.; Forman, H. J.; Choi, J. Gamma-Glutamyl Transpeptidase in Glutathione Biosynthesis. *Meth. Enzymol.* **2005**, *401*, 468–483. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(05\)01028-1](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(05)01028-1).
- (367) Kretzschmar, M. Regulation of Hepatic Glutathione Metabolism and Its Role in Hepatotoxicity. *Exp. Toxicol. Pathol.* **1996**, *48* (5), 439–446. [https://doi.org/10.1016/S0940-2993\(96\)80054-6](https://doi.org/10.1016/S0940-2993(96)80054-6).
- (368) McCarty, M. F.; O’Keefe, J. H.; DiNicolantonio, J. J. Dietary Glycine Is Rate-Limiting for Glutathione Synthesis and May Have Broad Potential for Health Protection. *Ochsner J* **2018**, *18* (1), 81–87.
- (369) Cruzat, V. F.; Bittencourt, A.; Scorzazon, S. P.; Leite, J. S. M.; de Bittencourt, P. I. H.; Tirapegui, J. Oral Free and Dipeptide Forms of Glutamine Supplementation Attenuate Oxidative Stress and Inflammation Induced

by Endotoxemia. *Nutrition* **2014**, *30* (5), 602–611. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.10.019>.

(370) Cruzat, V.; Macedo Rogero, M.; Noel Keane, K.; Curi, R.; Newsholme, P. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients* **2018**, *10* (11). <https://doi.org/10.3390/nu10111564>.

(371) Ardawi, M. S. M.; Newsholme, E. A. Maximum Activities of Some Enzymes of Glycolysis, the Tricarboxylic Acid Cycle and Ketone-Body and Glutamine Utilization Pathways in Lymphocytes of the Rat. *Biochem J* **1982**, *208* (3), 743–748.

(372) Newsholme, P.; Curi, R.; Gordon, S.; Newsholme, E. A. Metabolism of Glucose, Glutamine, Long-Chain Fatty Acids and Ketone Bodies by Murine Macrophages. *Biochem J* **1986**, *239* (1), 121–125.

(373) Curi, R.; Newsholme, P.; Newsholme, E. A. Intracellular Distribution of Some Enzymes of the Glutamine Utilisation Pathway in Rat Lymphocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, *138* (1), 318–322. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(86\)90282-2](https://doi.org/10.1016/0006-291x(86)90282-2).

(374) Newsholme, E. A.; Newsholme, P.; Curi, R. The Role of the Citric Acid Cycle in Cells of the Immune System and Its Importance in Sepsis, Trauma and Burns. *Biochem. Soc. Symp.* **1987**, *54*, 145–162.

(375) Souba, W. W.; Smith, R. J.; Wilmore, D. W. Glutamine Metabolism by the Intestinal Tract. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **1985**, *9* (5), 608–617. <https://doi.org/10.1177/0148607185009005608>.

(376) Labow, B. I.; Souba, W. W.; Abcouwer, S. F. Mechanisms Governing the Expression of the Enzymes of Glutamine Metabolism—Glutaminase and Glutamine Synthetase. *J. Nutr.* **2001**, *131* (9 Suppl), 2467S–74S; discussion 2486S–7S. <https://doi.org/10.1093/jn/131.9.2467S>.

(377) Kim, M.-H.; Kim, H. The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases. *Int J Mol Sci* **2017**, *18* (5). <https://doi.org/10.3390/ijms18051051>.

(378) Lenders, C. M.; Liu, S.; Wilmore, D. W.; Sampson, L.; Dougherty, L. W.; Spiegelman, D.; Willett, W. C. Evaluation of a Novel Food Composition Database That Includes Glutamine and Other Amino Acids Derived from Gene Sequencing Data. *Eur J Clin Nutr* **2009**, *63* (12), 1433–1439. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2009.110>.

(379) Pouchieu, C.; Fassier, P.; Druesne-Pecollo, N.; Zelek, L.; Bachmann, P.; Touillaud, M.; Bairati, I.; Hercberg, S.; Galan, P.; Cohen, P.; Latino-Martel, P.; Touvier, M. Dietary Supplement Use among Cancer Survivors of the NutriNet-Santé Cohort Study. *Br. J. Nutr.* **2015**, *113* (8), 1319–1329. <https://doi.org/10.1017/S0007114515000239>.

(380) Stehle, P.; Kuhn, K. S. Glutamine: An Obligatory Parenteral Nutrition Substrate in Critical Care Therapy. *Biomed Res Int* **2015**, *2015*. <https://doi.org/10.1155/2015/545467>.

(381) Sayles, C.; Hickerson, S. C.; Bhat, R. R.; Hall, J.; Garey, K. W.; Trivedi, M. V. Oral Glutamine in Preventing Treatment-Related Mucositis in Adult Patients With Cancer: A Systematic Review. *Nutr Clin Pract* **2016**, *31* (2), 171–179. <https://doi.org/10.1177/0884533615611857>.

(382) Raizel, R.; Leite, J. S. M.; Hypólito, T. M.; Coqueiro, A. Y.; Newsholme, P.; Cruzat, V. F.; Tirapegui, J. Determination of the Anti-Inflammatory and Cytoprotective Effects of L-Glutamine and L-Alanine, or Dipeptide, Supplementation in Rats Submitted to Resistance Exercise. *Br. J. Nutr.* **2016**, *116* (3), 470–479. <https://doi.org/10.1017/S0007114516001999>.

(383) Gu, C.-Q.; Li, J.; Li, J.-W.; Chao, F.-H. Inhibition of Hepatitis B Virus by D-Fraction from *Grifola Frondosa*: Synergistic Effect of Combination with Interferon-Alpha in HepG2 2.2.15. *Antiviral Res.* **2006**, *72* (2), 162–165. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.05.011>.

- (384) Goodridge, H. S.; Wolf, A. J.; Underhill, D. M. Beta-Glucan Recognition by the Innate Immune System. *Immunol. Rev.* **2009**, *230* (1), 38–50. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2009.00793.x>.
- (385) Dai, X.; Stanilka, J. M.; Rowe, C. A.; Esteves, E. A.; Nieves, C.; Spaiser, S. J.; Christman, M. C.; Langkamp-Henken, B.; Percival, S. S. Consuming Lentinula Edodes (Shiitake) Mushrooms Daily Improves Human Immunity: A Randomized Dietary Intervention in Healthy Young Adults. *J Am Coll Nutr* **2015**, *34* (6), 478–487. <https://doi.org/10.1080/07315724.2014.950391>.
- (386) Zhao, C.; Gao, L.; Wang, C.; Liu, B.; Jin, Y.; Xing, Z. Structural Characterization and Antiviral Activity of a Novel Heteropolysaccharide Isolated from Grifola Frondosa against Enterovirus 71. *Carbohydr Polym* **2016**, *144*, 382–389. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.12.005>.
- (387) Netea, M. G.; Joosten, L. A. B.; Latz, E.; Mills, K. H. G.; Natoli, G.; Stunnenberg, H. G.; O'Neill, L. A. J.; Xavier, R. J. Trained Immunity: A Program of Innate Immune Memory in Health and Disease. *Science* **2016**, *352* (6284), aaf1098. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1098>.
- (388) Gourbal, B.; Pinaud, S.; Beckers, G. J. M.; Van Der Meer, J. W. M.; Conrath, U.; Netea, M. G. Innate Immune Memory: An Evolutionary Perspective. *Immunol. Rev.* **2018**, *283* (1), 21–40. <https://doi.org/10.1111/imr.12647>.
- (389) Mao, X.; Hu, H.; Xiao, X.; Chen, D.; Yu, B.; He, J.; Yu, J.; Zheng, P.; Luo, J.; Luo, Y.; Wang, J. Lentinan Administration Relieves Gut Barrier Dysfunction Induced by Rotavirus in a Weaned Piglet Model. *Food Funct* **2019**, *10* (4), 2094–2101. <https://doi.org/10.1039/c8fo01764f>.
- (390) Wang, X.; Wang, W.; Wang, L.; Yu, C.; Zhang, G.; Zhu, H.; Wang, C.; Zhao, S.; Hu, C.-A. A.; Liu, Y. Lentinan Modulates Intestinal Microbiota and Enhances Barrier Integrity in a Piglet Model Challenged with Lipopolysaccharide. *Food Funct* **2019**, *10* (1), 479–489. <https://doi.org/10.1039/c8fo02438c>.
- (391) Ueda, Y.; Mori, K.; Satoh, S.; Dansako, H.; Ikeda, M.; Kato, N. Anti-HCV Activity of the Chinese Medicinal Fungus Cordyceps Militaris. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2014**, *447* (2), 341–345. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.03.150>.
- (392) Ying, M.; Yu, Q.; Zheng, B.; Wang, H.; Wang, J.; Chen, S.; Nie, S.; Xie, M. Cultured Cordyceps Sinensis Polysaccharides Modulate Intestinal Mucosal Immunity and Gut Microbiota in Cyclophosphamide-Treated Mice. *Carbohydr Polym* **2020**, *235*, 115957. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.115957>.
- (393) Stamets, P. *Growing Gourmet and Medicinal Mushrooms*; Potter/Ten Speed/Harmony/Rodale, 2011.
- (394) Wachtel-Galor, S.; Yuen, J.; Buswell, J. A.; Benzie, I. F. F. Ganoderma Lucidum (Lingzhi or Reishi): A Medicinal Mushroom. In *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*; Benzie, I. F. F., Wachtel-Galor, S., Eds.; CRC Press/Taylor & Francis: Boca Raton (FL), 2011.
- (395) Xia, Q.; Zhang, H.; Sun, X.; Zhao, H.; Wu, L.; Zhu, D.; Yang, G.; Shao, Y.; Zhang, X.; Mao, X.; Zhang, L.; She, G. A Comprehensive Review of the Structure Elucidation and Biological Activity of Triterpenoids from Ganoderma Spp. *Molecules* **2014**, *19* (11), 17478–17535. <https://doi.org/10.3390/molecules191117478>.
- (396) Ferreira, I. C. F. R.; Vaz, J. A.; Vasconcelos, M. H.; Martins, A. Compounds from Wild Mushrooms with Antitumor Potential. *Anticancer Agents Med Chem* **2010**, *10* (5), 424–436.
- (397) Stojković, D. S.; Barros, L.; Calhelha, R. C.; Glamočlija, J.; Ćirić, A.; van Griensven, L. J. L. D.; Soković, M.; Ferreira, I. C. F. R. A Detailed Comparative Study between Chemical and Bioactive Properties of Ganoderma Lucidum from Different Origins. *Int J Food Sci Nutr* **2014**, *65* (1), 42–47. <https://doi.org/10.3109/09637486.2013.832173>.
- (398) Lubbe, A.; Seibert, I.; Klimkait, T.; van der Kooy, F. Ethnopharmacology in Overdrive: The Remarkable Anti-HIV Activity of Artemisia Annu. *J Ethnopharmacol* **2012**, *141* (3), 854–859.

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.03.024>.

(399) Munyangi, J.; Cornet-Vernet, L.; Idumbo, M.; Lu, C.; Lutgen, P.; Perronne, C.; Ngombe, N.; Bianga, J.; Mupenda, B.; Lalukala, P.; Guy, M.; Mumba, D.; Towler, M.; Weathers, P. Artemisia Annuia and Artemisia Afra Tea Infusions vs. Artesunate-Amodiaquine (ASAQ) in Treating Plasmodium Falciparum Malaria in a Large Scale, Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Phytomedicine* **2018**, *57*. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.12.002>.

(400) ÉTUDES CLINIQUES
<https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:8Yo0jNjnMDIJ:https://maison-artemisia.org/Maison-Artemisia-Cliniques.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr> (accessed Jul 11, 2019).

(401) Romero, M. R.; Serrano, M. A.; Vallejo, M.; Efferth, T.; Alvarez, M.; Marin, J. J. G. Antiviral Effect of Artemisinin from Artemisia Annuia against a Model Member of the Flaviviridae Family, the Bovine Viral Diarrhoea Virus (BVDV). *Planta Med.* **2006**, *72* (13), 1169–1174. <https://doi.org/10.1055/s-2006-947198>.

(402) Efferth, T.; Romero, M. R.; Wolf, D. G.; Stamminger, T.; Marin, J. J. G.; Marschall, M. The Antiviral Activities of Artemisinin and Artesunate. *Clin. Infect. Dis.* **2008**, *47* (6), 804–811. <https://doi.org/10.1086/591195>.

(403) Yan, H.; Wang, H.; Ma, L.; Ma, X.; Yin, J.; Wu, S.; Huang, H.; Li, Y. Cirsimaritin Inhibits Influenza A Virus Replication by Downregulating the NF-KB Signal Transduction Pathway. *Viro. J.* **2018**, *15* (1), 88. <https://doi.org/10.1186/s12985-018-0995-6>.

(404) Chang, Y.-S.; Woo, E.-R. Korean Medicinal Plants Inhibiting to Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Fusion. *Phytother Res* **2003**, *17* (4), 426–429. <https://doi.org/10.1002/ptr.1155>.

(405) Wu, T. S.; Tsang, Z. J.; Wu, P. L.; Lin, F. W.; Li, C. Y.; Teng, C. M.; Lee, K. H. New Constituents and Antiplatelet Aggregation and Anti-HIV Principles of Artemisia Capillaris. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9* (1), 77–83. [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(00\)00225-x](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(00)00225-x).

(406) Lin, H.-W.; Sun, M.-X.; Wang, Y.-H.; Yang, L.-M.; Yang, Y.-R.; Huang, N.; Xuan, L.-J.; Xu, Y.-M.; Bai, D.-L.; Zheng, Y.-T.; Xiao, K. Anti-HIV Activities of the Compounds Isolated from Polygonum Cuspidatum and Polygonum Multiflorum. *Planta Med.* **2010**, *76* (9), 889–892. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1240796>.

(407) Chang, J.-S.; Liu, H.-W.; Wang, K.-C.; Chen, M.-C.; Chiang, L.-C.; Hua, Y.-C.; Lin, C.-C. Ethanol Extract of Polygonum Cuspidatum Inhibits Hepatitis B Virus in a Stable HBV-Producing Cell Line. *Antiviral Res.* **2005**, *66* (1), 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2004.12.006>.

(408) Liu, Z.; Wei, F.; Chen, L.-J.; Xiong, H.-R.; Liu, Y.-Y.; Luo, F.; Hou, W.; Xiao, H.; Yang, Z.-Q. In Vitro and in Vivo Studies of the Inhibitory Effects of Emodin Isolated from Polygonum Cuspidatum on Coxsackievirus B₄. *Molecules* **2013**, *18* (10), 11842–11858. <https://doi.org/10.3390/molecules181011842>.

(409) Yiu, C.-Y.; Chen, S.-Y.; Yang, T.-H.; Chang, C.-J.; Yeh, D.-B.; Chen, Y.-J.; Lin, T.-P. Inhibition of Epstein-Barr Virus Lytic Cycle by an Ethyl Acetate Subfraction Separated from Polygonum Cuspidatum Root and Its Major Component, Emodin. *Molecules* **2014**, *19* (1), 1258–1272. <https://doi.org/10.3390/molecules19011258>.

(410) Lin, C.-J.; Lin, H.-J.; Chen, T.-H.; Hsu, Y.-A.; Liu, C.-S.; Hwang, G.-Y.; Wan, L. Polygonum Cuspidatum and Its Active Components Inhibit Replication of the Influenza Virus through Toll-like Receptor 9-Induced Interferon Beta Expression. *PLoS ONE* **2015**, *10* (2), e0117602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117602>.

(411) Karsch-Völk, M.; Barrett, B.; Kiefer, D.; Bauer, R.; Ardjomand-Woelkart, K.; Linde, K. Echinacea for Preventing and Treating the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**, No. 2, CD000530. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000530.pub3>.

(412) Holst, L.; Havnen, G. C.; Nordeng, H. Echinacea and Elderberry-Should They Be Used against Upper

Respiratory Tract Infections during Pregnancy? *Front Pharmacol* **2014**, *5*, 31. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00031>.

(413) David, S.; Cunningham, R. Echinacea for the Prevention and Treatment of Upper Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Complement Ther Med* **2019**, *44*, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.03.011>.

(414) Ali, T.; Choe, J.; Awab, A.; Wagener, T. L.; Orr, W. C. Sleep, Immunity and Inflammation in Gastrointestinal Disorders. *World J. Gastroenterol.* **2013**, *19* (48), 9231–9239. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i48.9231>.

(415) Qazi, T.; Farraye, F. A. Sleep and Inflammatory Bowel Disease: An Important Bi-Directional Relationship. *Inflamm. Bowel Dis.* **2019**, *25* (5), 843–852. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy334>.

(416) Lange, T.; Dimitrov, S.; Born, J. Effects of Sleep and Circadian Rhythm on the Human Immune System. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2010**, *1193*, 48–59. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05300.x>.

(417) Schmidt, M. H. The Energy Allocation Function of Sleep: A Unifying Theory of Sleep, Torpor, and Continuous Wakefulness. *Neurosci Biobehav Rev* **2014**, *47*, 122–153. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.08.001>.

(418) Ibarra-Coronado, E. G.; Pantaleón-Martínez, A. M.; Velazquez-Moctezuma, J.; Prospéro-García, O.; Méndez-Díaz, M.; Pérez-Tapia, M.; Pavón, L.; Morales-Montor, J. The Bidirectional Relationship between Sleep and Immunity against Infections. *J Immunol Res* **2015**, *2015*, 678164. <https://doi.org/10.1155/2015/678164>.

(419) Piercy, K. L.; Troiano, R. P.; Ballard, R. M.; Carlson, S. A.; Fulton, J. E.; Galuska, D. A.; George, S. M.; Olson, R. D. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA* **2018**, *320* (19), 2020–2028. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14854>.

(420) Campbell, J. P.; Turner, J. E. Debunking the Myth of Exercise-Induced Immune Suppression: Redefining the Impact of Exercise on Immunological Health Across the Lifespan. *Front Immunol* **2018**, *9*, 648. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00648>.

(421) Luan, X.; Tian, X.; Zhang, H.; Huang, R.; Li, N.; Chen, P.; Wang, R. Exercise as a Prescription for Patients with Various Diseases. *J Sport Health Sci* **2019**, *8* (5), 422–441. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.04.002>.

(422) Weyh, C.; Krüger, K.; Strasser, B. Physical Activity and Diet Shape the Immune System during Aging. *Nutrients* **2020**, *12* (3). <https://doi.org/10.3390/nu12030622>.

(423) Duggal, N. A.; Pollock, R. D.; Lazarus, N. R.; Harridge, S.; Lord, J. M. Major Features of Immunesenescence, Including Reduced Thymic Output, Are Ameliorated by High Levels of Physical Activity in Adulthood. *Aging Cell* **2018**, *17* (2). <https://doi.org/10.1111/acer.12750>.

(424) Grande, A. J.; Keogh, J.; Hoffmann, T. C.; Beller, E. M.; Del Mar, C. B. Exercise versus No Exercise for the Occurrence, Severity and Duration of Acute Respiratory Infections. *Cochrane Database Syst Rev* **2015**, No. 6, CD010596. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010596.pub2>.

(425) Owen, N.; Sparling, P. B.; Healy, G. N.; Dunstan, D. W.; Matthews, C. E. Sedentary Behavior: Emerging Evidence for a New Health Risk. *Mayo Clin. Proc.* **2010**, *85* (12), 1138–1141. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0444>.

(426) L'IMPACT DU SPORT SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE. 100.

(427) Tate, D. F.; Lyons, E. J.; Valle, C. G. High-Tech Tools for Exercise Motivation: Use and Role of Technologies Such as the Internet, Mobile Applications, Social Media, and Video Games. *Diabetes Spectr* **2015**,

28 (1), 45–54. <https://doi.org/10.2337/diaspect.28.1.45>.

(428) Andrade, A.; Dominski, F. H.; Pereira, M. L.; de Liz, C. M.; Buonanno, G. Infection Risk in Gyms during Physical Exercise. *Environ Sci Pollut Res Int* **2018**, *25* (20), 19675–19686. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1822-8>.

(429) Sun, P.; Lu, X.; Xu, C.; Sun, W.; Pan, B. Understanding of COVID-19 Based on Current Evidence. *Journal of Medical Virology n/a* (n/a). <https://doi.org/10.1002/jmv.25722>.

(430) Exercise and Infectious Diseases – Covid-19 | BJSM blog - social media's leading SEM voice <https://blogs.bmj.com/bjasm/2020/03/17/exercise-and-infectious-diseases-covid-19/> (accessed Mar 23, 2020).

(431) Chen, P.; Mao, L.; Nassis, G. P.; Harmer, P.; Ainsworth, B. E.; Li, F. Wuhan Coronavirus (2019-NCov): The Need to Maintain Regular Physical Activity While Taking Precautions. *J Sport Health Sci* **2020**, *9* (2), 103–104. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.02.001>.

(432) Guo, Y.; Shi, H.; Yu, D.; Qiu, P. Health Benefits of Traditional Chinese Sports and Physical Activity for Older Adults: A Systematic Review of Evidence. *J Sport Health Sci* **2016**, *5* (3), 270–280. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2016.07.002>.

(433) Cohen, S. Psychological Stress and Susceptibility to Upper Respiratory Infections. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1995**, *152* (4 Pt 2), S53-58. https://doi.org/10.1164/ajrccm/152.4_Pt_2.S53.

(434) Kilpeläinen, M.; Koskenvuo, M.; Helenius, H.; Terho, E. O. Stressful Life Events Promote the Manifestation of Asthma and Atopic Diseases. *Clin. Exp. Allergy* **2002**, *32* (2), 256–263.

(435) Heffner, K. L.; Kiecolt-Glaser, J. K.; Glaser, R.; Malarkey, W. B.; Marshall, G. D. Stress and Anxiety Effects on Positive Skin Test Responses in Young Adults with Allergic Rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **2014**, *113* (1), 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.03.008>.

(436) Luo, H.; Wei, J.; Yasin, Y.; Wu, S. J.; Barszczyk, A.; Feng, Z.-P.; Lee, K. Stress Determined through Heart Rate Variability Predicts Immune Function. *Neuroimmunomodulation* **2019**, *26* (4), 167–173. <https://doi.org/10.1159/000500863>.

(437) Cohen, S.; Tyrrell, D. A.; Smith, A. P. Psychological Stress and Susceptibility to the Common Cold. *N. Engl. J. Med.* **1991**, *325* (9), 606–612. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108293250903>.

(438) Stover, C. M. Mechanisms of Stress-Mediated Modulation of Upper and Lower Respiratory Tract Infections. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2016**, *874*, 215–223. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20215-0_10.

(439) Turner-Cobb, J. M.; Rixon, L.; Jessop, D. S. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity and Upper Respiratory Tract Infection in Young Children Transitioning to Primary School. *Psychopharmacology (Berl.)* **2011**, *214* (1), 309–317. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1965-x>.

(440) Wieduwild, E.; Girard-Madoux, M. J.; Quatrini, L.; Laprie, C.; Chasson, L.; Rossignol, R.; Bernat, C.; Guia, S.; Ugolini, S. B2-Adrenergic Signals Downregulate the Innate Immune Response and Reduce Host Resistance to Viral Infection. *J. Exp. Med.* **2020**, *217* (4). <https://doi.org/10.1084/jem.20190554>.

(441) Cohen, S.; Alper, C. M.; Doyle, W. J.; Treanor, J. J.; Turner, R. B. Positive Emotional Style Predicts Resistance to Illness after Experimental Exposure to Rhinovirus or Influenza A Virus. *Psychosom Med* **2006**, *68* (6), 809–815. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000245867.92364.3c>.

(442) Barrett, B.; Hayney, M. S.; Muller, D.; Rakel, D.; Brown, R.; Zgierska, A. E.; Barlow, S.; Hayer, S.; Barnet, J. H.; Torres, E. R.; Coe, C. L. Meditation or Exercise for Preventing Acute Respiratory Infection (MEPARI-2): A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE* **2018**, *13* (6), e0197778.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197778>.

(443) Zgierska, A.; Obasi, C. N.; Brown, R.; Ewers, T.; Muller, D.; Gassman, M.; Barlow, S.; Barrett, B. Randomized Controlled Trial of Mindfulness Meditation and Exercise for the Prevention of Acute Respiratory Infection: Possible Mechanisms of Action. *Evid Based Complement Alternat Med* **2013**, *2013*, 952716. <https://doi.org/10.1155/2013/952716>.

(444) Lippi, G.; Henry, B. M. Active Smoking Is Not Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Eur. J. Intern. Med.* **2020**. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>.