

# Una metanalisi conferma l'effetto dello zinco sul sistema immunitario

a cura di Ornella Donnarumma

Una grave carenza di zinco è generalmente rara, soprattutto nei Paesi occidentali, nei quali l'alimentazione, se varia e completa, ne apporta quotidianamente quantità adeguate. Eppure, il 16% di tutte le infezioni acute del tratto respiratorio inferiore, il 18% delle infezioni da malaria e il 10% delle malattie diarroiche, a livello mondiale, sono attribuibili, secondo l'OMS, a un deficit di questo oligoelemento nell'organismo<sup>1</sup>: una chiara conferma di quanto lo zinco sia indispensabile – tra l'altro – anche per il buon funzionamento del sistema immunitario. Il che, nel contesto dell'attuale situazione pandemica, ha intensificato, negli ultimi mesi, il dibattito tra esperti, media e non addetti ai lavori proprio sul ruolo dello zinco, oltre che di altri specifici nutrienti, nella risposta dell'organismo agli agenti patogeni come batteri e virus.

### Un minerale importante per l'organismo

Dopo il ferro, lo zinco è il metallo più abbondante nell'organismo umano:

circa 2 g (in media 1,5 g nella donna e 2,5 g nell'uomo) sono infatti distribuiti principalmente tra tessuto muscolare e scheletrico (circa l'85% del totale) e, in misura minore, nel fegato e nella cute (11%). Soltanto lo 0,1% dello zinco totale presente nel corpo umano è contenuto nel plasma, legato a proteine o amminoacidi<sup>2</sup>. È coinvolto in numerose reazioni enzimatiche, e nella regolazione e nella modulazione dell'espressione genica, e contribuisce al corretto funzio-

“ *L'integrazione può essere utile per le vie aeree; è comunque fondamentale l'apporto con la dieta* ”

namiento di alcuni ormoni, primi fra tutti insulina, testosterone ed estrogeni. Inoltre, partecipa alla trasduzione del segnale in risposta agli impulsi nervosi e contrasta i radicali liberi, favorendo la protezione dai danni indotti dallo stress ossidativo. È anche coinvolto nei meccanismi di crescita e differenziamento cellulare; per questo motivo **una sua adeguata omeostasi è essenziale per tutte le cellule a rapido turnover come quelle immunitarie e gastrointestinali**. Tutto ciò è indirettamente confermato dagli effetti delle carenze associate all'insuf-

ficente apporto di zinco con la dieta, che, se gravi, possono essere responsabili di alterazioni a livello della cute, dell'apparato digerente e riproduttivo, del sistema nervoso centrale e della funzione immunitaria<sup>3</sup>.

## Zinco e protezione delle vie aeree

L'interesse per l'uso dello zinco come rimedio per l'apparato respiratorio è cresciuto nel tempo, da quando nel 1984 si osservò, per caso, la completa scomparsa dei sintomi del raffreddore in una bambina di 3 anni alla quale era stata somministrata, poche ore prima, una compressa da 50 mg di zinco gluconato<sup>4</sup>. **Da allora diversi studi ne hanno evidenziato le potenzialità.** L'analisi di 13 trial clinici randomizzati, confluita in una revisione Cochrane del 2012<sup>5</sup> ha permesso di documentare una differenza statisticamente significativa tra i gruppi di soggetti di tutte le età supplementati con zinco (a dosi giornaliere elevate, superiori a 30 mg) rispetto al placebo, in termini sia della sintomatologia dopo 7 giorni - se l'integrazione iniziava entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi - e sia della loro persistenza (ma non della gravità). Inoltre, l'assunzione a scopo preventivo, per almeno 5 mesi, risultava associata a una più bassa incidenza dell'infezione, minore assenteismo scolastico per malattia e diminuzione dell'utilizzo di antibiotici nei bambini. Altri studi hanno rilevato un'associazione tra assunzione di almeno 75 mg di acetato o gluconato di zinco al giorno e l'attenuazione della tosse, la riduzione della secrezione nasale e, più in generale, la diminuzione della durata delle infezio-

ni respiratorie<sup>6</sup>. L'Accademia Americana dei medici di famiglia, descrivendo gli interventi complementari e alternativi ai più comuni analgesici da banco e decongestionanti nasali, indica l'uso dello zinco come coadiuvante per alleviare la sintomatologia da infezione delle prime vie respiratorie. Nello specifico, suggerisce che dosi molto elevate, comprese tra 80 e 90 mg/die, possono aiutare il recupero se assunte a ridosso o comunque non oltre i tre giorni dall'insorgenza dei sintomi<sup>6</sup>. È importante sottolineare che **l'effetto di tali concentrazioni è stato osservato con la somministrazione controllata e per brevi periodi di tempo; non dovrebbero pertanto essere assunte senza controllo medico e né per periodi prolungati.**

Bisogna inoltre tenere presente che, in soggetti sani, dosi eccessive di zinco protratte nel tempo possono causare effetti collaterali, come disturbi intestinali, febbre, sonnolenza, ma anche anemia e compromissione della risposta immunitaria. Infatti, **il Ministero della Salute ha fissato a 15 mg l'apporto massimo giornaliero di zinco con gli integratori destinati agli adulti e a 7,5 mg per i prodotti destinati a bambini (a partire da 3 anni) e adolescenti.**

Per quanto riguarda invece l'apporto complessivo, in maniera precauzionale **l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) ha fissato un limite massimo giornaliero per lo zinco, raccomandando di non superare i 25 mg** nei soggetti sani, nelle donne in gravidanza e nelle madri che allattano<sup>7</sup>.

## Indicazioni di salute per lo zinco

L'effetto dello zinco sul sistema immunitario è stato riconosciuto anche dall'EFSA, che ha infatti approvato un claim di salute, autorizzato dalla Commissione Europea (Reg. (UE) 432/2012), riconoscendo che lo zinco "contribuisce alla normale funzione del sistema immunitario". La ricca letteratura a supporto ha permesso di approvare e autorizzare negli anni anche altre indicazioni di salute, per un totale di ben 17 claim salutistici, che vanno dal contributo alla normale sintesi proteica e del DNA, al normale metabolismo dei macronutrienti e della vitamina A, alla normale funzione cognitiva e riproduttiva, fino al contributo al mantenimento di ossa, capelli e pelle normali. Si ricorda che queste indicazioni possono essere comunicate al pubblico, purché lo zinco sia presente nel prodotto considerato in quantità significative e in forma utilizzabile dall'organismo.

## Una nuova ricerca, una nuova conferma

Una nuova conferma del potenziale dello zinco nelle infezioni delle vie aeree viene da una revisione sistematica pubblicata su BMJ da un gruppo di ricerca australiano e americano, che ha effettuato una metanalisi di 28 studi randomizzati e controllati, condotti fino all'agosto 2020 per verificare l'effetto della somministrazione di zinco nei confronti delle infezioni respiratorie rispetto a un placebo, per un totale di oltre 5.400 persone con un'età media di 37 anni, generalmente in buona salute ma con sintomi simil-influenzali da lievi a moderati<sup>8</sup>. Le formulazioni di zinco impiegate nei diversi studi, compresse, capsule, spray nasale o sublinguale, avevano dosaggi differenti a seconda dell'intervento. È **opportuno puntualizzare che nessuno degli studi presi in esame riguardava interventi preventivi o terapeutici per l'infezione da COVID-19.**

Nello specifico, dai risultati è emerso che, rispetto al placebo, un'integrazione con zinco sotto forma di pastiglie o spray nasale preveniva infezioni del trat-

to respiratorio in 5 casi ogni 100 persone trattate al mese; i sintomi si risolvevano inoltre in media due giorni prima. Il decorso della malattia risultava quindi più favorevole in chi assumeva zinco rispetto a chi non ne assumeva; nel 40% dei casi si sono tuttavia manifestati effetti indesiderati lievi come nausea e irritazione di naso e bocca. Complessivamente **questa metanalisi suggerisce dunque che un'adeguata assunzione di zinco possa contribuire a prevenire i sintomi tipici delle infezioni acute virali delle vie aeree** (come tosse, mal di gola e congestione) e diminuirne, potenzialmente, la persistenza.

Va detto che l'eterogeneità dei disegni sperimentali, le dimensioni ridotte di alcuni studi e l'assenza di informazioni sui livelli di assunzione di zinco con gli alimenti nelle popolazioni studiate non permettono di trarre conclusioni definitive. Gli stessi ricercatori mettono in guardia al proposito medici e consumatori, ricordando come **dall'analisi dei dati disponibili emerge una notevole incertezza relativamente alle dosi effettivamente utili, alle corrette modalità di somministrazione e ai tempi di**

## Integratori alimentari cosa dice la legge

Come riportato nella direttiva europea (2002/46/CE) del 2002 gli “integratori alimentari” (detti anche complementi o supplementi alimentari) sono quei “*prodotti alimentari destinati ad integrare la dieta normale e costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico*”.

Come sottolinea l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), il consumatore deve essere tuttavia consapevole che gli integratori non possono vantare proprietà terapeutiche né curative contro specifiche patologie<sup>9</sup>. Non sono infatti medicinali, bensì prodotti assimilabili agli alimenti che non possono, tuttavia, sostituire in alcun modo.

### **somministrazione che consentirebbero di ottenere benefici in assenza di effetti collaterali.**

Sebbene i meccanismi alla base dell'effetto dello zinco nelle infezioni respiratorie risultino ancora poco chiari, è stata promossa una serie di possibili spiegazioni. Alcuni studi *in vitro* hanno mostrato, ad esempio, che lo zinco impedisce la formazione delle proteine del capsido dei virus e ne blocca i siti di ancoraggio alle mucose, rendendo più difficile l'accesso al patogeno attraverso bocca e naso e la sua successiva replicazione<sup>10</sup>. Inoltre, lo zinco interferisce con i processi infiammatori nelle cellule specializzate, prevenendo *in vitro* il rilascio dell'istamina nei fluidi tissutali durante la risposta infiammatoria<sup>11</sup>. Tale effetto trova parziale conferma nei risultati degli studi che hanno valutato la relazione tra supplementazione con zinco nell'uomo e livelli di marker dell'infiammazione<sup>12</sup>.

**In ogni caso, occorre cautela nell'interpretazione dei risultati degli studi disponibili** e risulta ragionevolmente prematuro definire consigli e raccomandazioni sull'utilizzo dello zinco come profilassi o nelle infezioni del tratto re-

spiratorio. **L'unica indicazione universalmente accettata è di seguire una dieta varia ed equilibrata**, che in condizioni fisiologiche è in grado di fornire, nelle giuste proporzioni, tutti i micro e macronutrienti, zinco compreso, necessari alle normali funzioni dell'organismo.

### **Fonti alimentari**

**Lo zinco va quindi ricercato innanzitutto negli alimenti consumati quotidianamente, come le carni fresche e trasformate**, che ne sono particolarmente ricche e che in Italia forniscono circa il 25% dell'intera assunzione giornaliera (sommando dieta e supplementazioni<sup>13</sup>), pari in media a 11,3 mg<sup>14</sup>. **Altre fonti importanti sono le uova (specialmente il tuorlo), i prodotti della pesca, il latte e i suoi derivati**, che garantiscono complessivamente un ulteriore 30% dello zinco assunto con la dieta. Sebbene **in quantità inferiori, lo zinco è presente anche negli alimenti di origine vegetale, specie nei legumi, nella frutta secca a guscio e nei cereali** (Tabella), che da soli contribuiscono per il 22% circa alla quota giornaliera. In un'alimentazione strettamente vegetariana, costituita prevalentemente da cereali integrali e legumi, **l'assorbimento dello zinco può**

**Contenuto medio di zinco (mg) in 100 g  
di alcuni alimenti di origine animale e vegetale**

Carni fresche e trasformate		Legumi	
Bovino adulto, tagli anteriori, senza grasso visibile	4,5	Fave secche, sgusciate	4,6
Bresaola	3,9	Fagioli, secchi	3,4
Pollo, petto, senza pelle	0,7	Ceci, secchi	3,3
Prodotti della pesca		Frutta secca a guscio	
Polpo	5,1	Noci, secche	5,0
Acciughe o alici	4,2	Arachidi, tostate e salate	2,9
Sogliola	1,5	Mandorle dolci, secche	2,5
Latte e derivati		Cereali	
Provolone	4,2	Frumento duro	4,2
Parmigiano	4,0	Avena	4,0
Latte di vacca, intero pastorizzato	0,4	Riso, parboiled	2,0
Altri		Ortaggi	
Uovo di gallina, tuorlo	2,1	Spinaci	1,4
Uovo di gallina, intero	1,2	Barbabietole rosse	0,4

Fonte: Banca Dati di Composizione degli Alimenti per gli Studi Epidemiologici in Italia, Versione 2015.

**essere limitato, principalmente a causa della presenza in questi alimenti di fitati e ossalati, in grado di sequestrarlo a livello intestinale e di ridurre quindi la biodisponibilità per l'organismo.**

Al contrario, una dieta varia ed equilibrata, con una quota adeguata di proteine animali, ne garantisce un apporto sufficiente a coprire il fabbisogno medio

giornaliero raccomandato per la popolazione adulta e per gli adolescenti dagli 11 ai 18 anni, fissato dalla Società Italiana di Nutrizione Umana nei LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti e energia per la popolazione italiana) e pari a 12 mg per la popolazione maschile e 9 mg per quella femminile<sup>15</sup>. ■

## Conclusioni

- Lo zinco è un minerale essenziale per l'organismo. Il corpo umano ne contiene in media circa 2 g distribuiti in tutte le cellule, specialmente in quelle del tessuto muscolare e scheletrico.
- È coinvolto in numerose reazioni enzimatiche; è tra l'altro essenziale per il funzionamento di alcuni ormoni, per la risposta immunitaria e per contrastare lo stress ossidativo.

- È presente prevalentemente negli alimenti di origine animale, specialmente nella carne fresca e trasformata, nelle uova, nel pesce e nei latticini. Negli alimenti di origine vegetale la presenza di fitati e ossalati ne riduce la biodisponibilità.
- Diversi studi ne hanno evidenziato il potenziale nelle infezioni virali del tratto respiratorio, come il comune raffreddore e l'influenza.
- La più recente revisione sistematica con metanalisi ne conferma il ruolo protettivo a livello delle vie aeree a dosaggi relativamente elevati e superiori a quelli presenti negli integratori.
- Resta tuttavia ancora una notevole incertezza su quali siano le dosi utili, le corrette modalità di somministrazione, le formulazioni ottimali e i tempi adeguati per ottenere i risultati descritti in letteratura in assenza di effetti indesiderati.

## Bibliografia

- 1 World Health Organization. Reducing risks, promoting healthy life. 2002.
- 2 Ryu MS, Aydemir TB. Zinc. In: *Present Knowledge in Nutrition*. Marriott BP, Birt DF, Stallings VA, Yates AA (Eds.). Eleventh Edition. Elsevier 2020;23:393-408.
- 3 Wessels I, Maywald M, Rink L. *Zinc as a Gatekeeper of Immune Function*. *Nutrients*. 2017;9:1286.
- 4 Hemilä H. *Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage*. *JRSM Open*. 2017;8:2054270417694291.
- 5 Singh M, Das RR. *Zinc for the common cold*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:1235-1308.
- 6 DeGeorge KC, Ring DJ, Dalrymple SN. *Treatment of the common cold*. *Am Fam Physician*. 2019;100:281-289.
- 7 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *Scientific opinion on dietary reference values for zinc*. *EFSA J*. 2014;12:3844.
- 8 Hunter J, Arentz S, Goldenberg J, et al. *Zinc for the prevention or treatment of acute viral respiratory tract infections in adults: a rapid systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. *BMJ Open*. 2021;11:e047474.
- 9 Gruppo di Lavoro ISS Farmaci COVID-19. *Integratori alimentari o farmaci? Regolamentazione e raccomandazioni per un uso consapevole in tempo di COVID-19*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020.
- 10 Wessels I, Rolles B, Rink L. *The potential impact of zinc supplementation on COVID-19 pathogenesis*. *Front Immunol*. 2020;11:1712.
- 11 Marone G, Findlay SR, Lichtenstein LM. *Modulation of histamine release from human basophils in vitro by physiological concentrations of zinc*. *J Pharmacol Exp Ther*. 1981;217:292-298.
- 12 Jafari A, Noormohammadi Z, Askari M, Daneshzad E. *Zinc supplementation and immune factors in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials*. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;1-19.
- 13 Sette S, Le Donne C, Piccinelli R, et al. *The third National Food Consumption Survey, INRAN-SCAI 2005-06: major dietary sources of nutrients in Italy*. *Int J Food Sci Nutr*. 2013;64:1014-1021.
- 14 Sette S, Le Donne C, Piccinelli R, et al. *The third Italian National Food Consumption Survey, INRAN-SCAI 2005-06 - part 1: nutrient intakes in Italy*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:922-932.
- 15 Società Italiana di Nutrizione Umana. *LARN - Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana*. IV Revisione. 2014.