I QUADERNI DI quotidianosanità.it

33

VITAMINA D
NUOVE PROSPETTIVE

Quotidiano Sanità edizioni

COLLANA I QUADERNI DI **quotidianosanità.it**

Supplemento a
quotidianosanità.it
Quotidiano online
d'informazione sanitaria.

QS Edizioni srl
Via Boncompagni, 16
00187 - Roma
Tel. (+39) 02.28.17.26.15
info@qsedizioni.it
iscrizione al ROC n. 23387
iscrizione Tribunale di Roma
n. 115/3013 del 22/05/2013

Direttore responsabile
Cesare Fassari

Direttore editoriale
Francesco Maria Avitto

Direttore generale
Ernesto Rodriquez

I diritti di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento totale
o parziale con qualsiasi mezzo sono
riservati per tutti i Paesi.

Roma, settembre 2021

Quotidiano
Sanità
edizioni

www.qsedizioni.it
www.quotidianosanità.it

I QUADERNI DI quotidianosanità.it

33

Indice

4 PREMESSA

6 VITAMINA D NUOVE PROSPETTIVE
Sandro Giannini Dipartimento di Medicina, Università di Padova, Clinica Medica I, Azienda Ospedale-Università di Padova

8 PROFILO FARMACOCINETICO DEL COLECALCIFEROLO
Davide Gatti, Angelo Fassio UOC Reumatologia, Università di Verona

12 SOLE: IL BUONO, IL BRUTTO E IL CATTIVO
Giovanni Pellacani Dermatologia, Università La Sapienza, Roma
Livia Gobbo Biologia cellulare e molecolare, Università Federal de Bahia

17 VITAMINA D E DIABETE MELLITO
Nicola Napoli Endocrinologia e Diabetologia, Università Campus Bio-Medico di Roma

24 LA VITAMINA D E LE GRANDI SINDROMI GERIATRICHE: FUCUS SULLA DEMENZA
Andrea Giusti SSD Malattie Metaboliche Ossee e Prevenzione delle Fratture nell'Anziano, Dipartimento delle Specialità Mediche, ASL3, Genova

27 IL RUOLO DELLA VITAMINA D SUL SISTEMA IMMUNE
Francesco Bertoldo Medicina d'urgenza, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

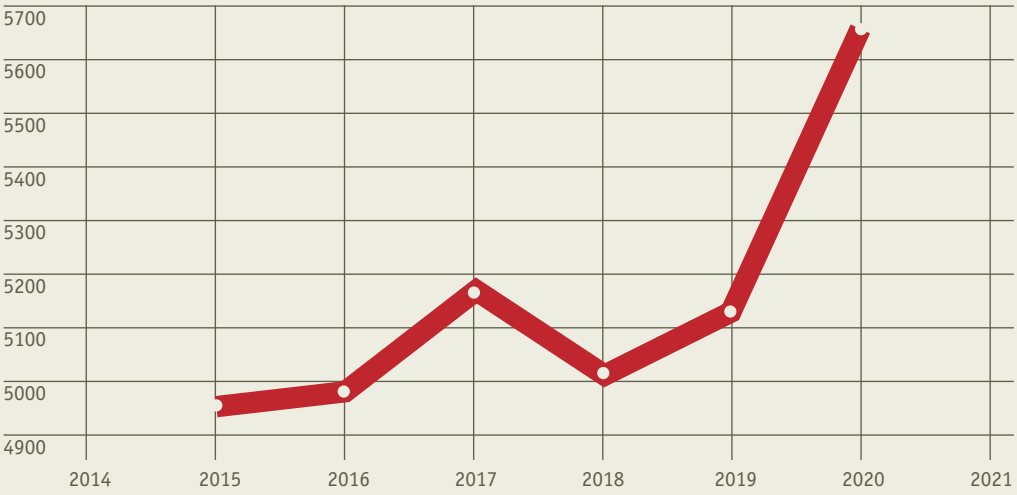
40 VITAMINA D E TESSUTO MUSCOLARE NEL POST-TRAUMA
Giovanni Iolascon, Antimo Moretti Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

PREMESSA

La rassegna di riflessioni in questo quaderno nasce in risposta al rinnovato e crescente interesse sulla vitamina D, inquadrandone il ruolo in fisiopatologia ed in clinica, da diverse angolazioni.

Si intendono ribadire ed aggiornare le evidenze raggiunte nel contesto del sistema muscolo-scheletrico, da sempre cuore dello studio sugli effetti di carenza e supplementazione della vitamina D, ma si vuole altresì porre la dovuta attenzione alle molte e robuste evidenze scientifiche raggiunte negli ultimi anni in altri ambiti di osservazione.
Il recente incremento nel numero di studi scientifici pubblicati sulla vitamina D ha permesso di postularne un ruolo centrale in ambiti clinici non ancora esplorati, aprendo dunque la strada a prospettive diagnostiche e terapeutiche nuove, che vanno ben oltre gli ambiti culturali di origine e diventano importanti strumenti per la cura di altri organi e apparati.

Numero studi vitamina D



Fonte: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/

In questa disamina andremo a valutare solo alcuni contesti da cui emergono interessanti novità, ma è senz'altro un primo esercizio prezioso e incoraggiante per raggiungere ed aggiungere nuove prospettive.

La visione multidisciplinare che caratterizza questo quaderno trova altresì un prezioso appoggio nel patrocinio della società scientifica G.I.B.I.S. *"Gruppo Italiano Bone Interdisciplinary Specialists"*, che vanta un numero molto vasto di soci per quanto riguarda il raggruppamento di malattie metaboliche dello scheletro.
Il G.I.B.I.S. è attivo da molti anni nello studio e nella raccolta di novità diagnostiche e terapeutiche ed è senz'altro una voce illustre sul tema del metabolismo della vitamina D e delle sue molteplici applicazioni, sia in patologie relative al sistema muscolo-scheletrico che in quelle riguardanti altri organi e tessuti.
Il suo approccio naturalmente caratterizzato dal continuo confronto tra specialisti di diversi ambiti è lo stesso che si vuole rimarcare anche in questo quaderno.

G.I.B.I.S. Gruppo Italiano Bone Interdisciplinary Specialists

https://www.gibis.org

VITAMINA D
NUOVE PROSPETTIVE

SANDRO GIANNINI
Dipartimento di Medicina,
Università di Padova
Clinica Medica I,
Azienda Ospedale-Università di Padova

Nella dualità del titolo scelto per questo quaderno, si ritrova il duplice intento di consolidare il grande valore di questo nutriente nel metabolismo di svariate patologie e di stimolare l'interesse per le recenti evidenze riguardanti l'efficacia della sua supplementazione; per fare questo sono stati selezionati Specialisti di diversi ambiti, che si sono lungamente misurati con patologie comunemente associabili alla carenza di vitamina D o che hanno potuto constatarne la validità di studio anche in contesti fino ad oggi esclusi.

Partendo da doverose puntualizzazioni sul suddetto sistema endocrino dal punto di vista biochimico, chimico, farmacocinetico, si intendono fornire aggiornamenti anche sulle nuove possibilità di somministrazione e i vantaggi che ne derivano, con implicazioni molto diverse dal punto di vista del corrispettivo beneficio clinico.
Viene poi trattato il tema dal punto di vista dermatologico, nel già noto rapporto biunivoco che sussiste tra sole e sintesi di questo elemento, ponendo qui l'accento su preconcetti fuorvianti circa l'esposizione solare.

Passando alla fisiopatologia, resta doveroso affrontare i meccanismi di azione della vitamina D nel contesto muscoloscheletrico, da secoli cuore delle maggiori evidenze, ma ancora oggi bacino di osservazione prezioso per lo studio del suo pathway biologico. La lunga esperienza in questo campo permette senz'altro di concentrare l'attenzione sulle diverse modalità di supplementazione e sui vantaggi di una dovuta prevenzione.

È stato poi scelto di affrontare alcune patologie, largamente diffuse, per le quali la vitamina D è di interesse recente e nel contempo oggetto di notevoli evidenze, come il legame con l'andamento del diabete mellito e con quello della demenza, qui affrontate dettagliatamente e puntualmente sostenute da risultati scientifici.
Non si poteva infine non contemplare l'attualissima prospettiva del sistema immunitario, tanto dibattuta in quest'ultimo anno che ci ha visti impegnati a contrastare la pandemia da Sars-Cov-2 e la Covid-19.

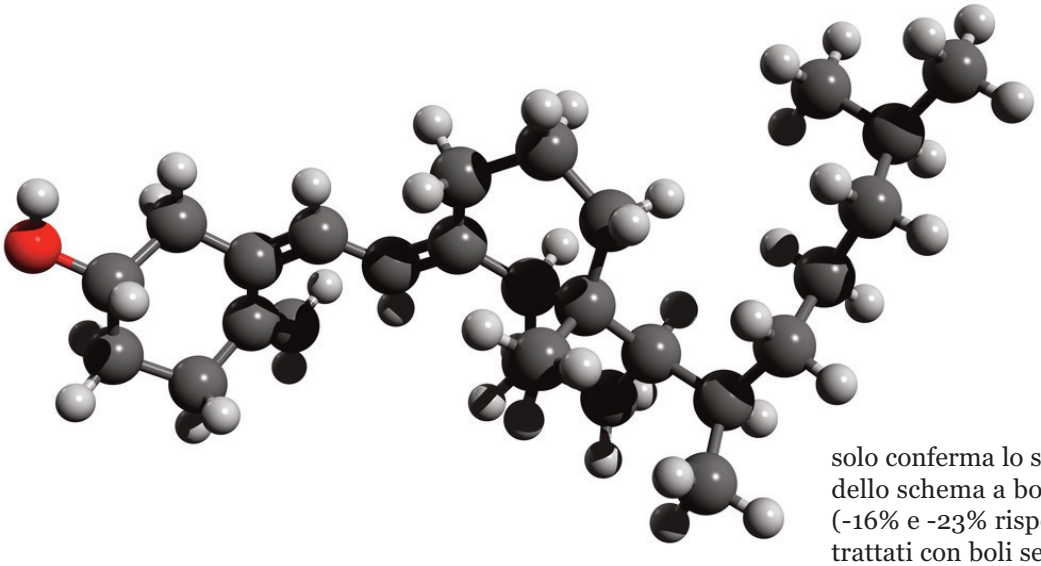
E se da un lato molto ancora deve essere fatto dal punto di vista diagnostico, poiché la stima di una carenza di vitamina D nei soggetti patologici è gravata dalla difformità nelle misurazioni di laboratorio a livello nazionale ed internazionale, la ricerca scientifica tout court guarda lontano e ne evidenzia il valore e la versatilità di approcci clinici.

Ecco allora una disamina parziale ma senz'altro attuale e stimolante sul valore della vitamina D, che tanto ancora può offrire in termini di ricerca per svariate patologie e che oggi, grazie ad una più facile supplementazione, rappresenta un complemento terapeutico imprescindibile nella cura dei nostri pazienti.

PROFILO FARMACOCINETICO DEL COLECALCIFEROLO

Davide Gatti,
Angelo Fassio
UOC Reumatologia
Università di Verona

Il termine "vitamina" definisce un microelemento che ha un ruolo indispensabile per il normale svolgimento di uno o più processi fisiologici. Le vitamine devono essere introdotte con la dieta dal momento che l'organismo non è in grado di sintetizzarle da solo. La vitamina D (colecalciferolo) è una eccezione essendo essa generata autonomamente dall'organismo a livello cutaneo grazie all'azione del sole (calore e raggi ultravioletti). Per questo il colecalciferolo diventerebbe una vera vitamina solo quando l'uomo (o qualsiasi altro mammifero), per la mancanza di una adeguata esposizione alla luce solare, deve assicurarsene un approvvigionamento alternativo tramite la dieta (1). In natura si trovano due forme di vitamina D, l'ergocalciferolo (o vitamina D2) che si trova nelle piante ed il colecalciferolo (o vitamina D3) di origine animale (2).
Le radiazioni UV della luce solare presentano una lunghezza d'onda adeguata (290-315 nm) a indurre la sintesi cutanea (o sulle piante) della vitamina D solo per un numero limitato di ore nella giornata che sono peraltro dipendenti anche dalla stagione dell'anno e dalla latitudine considerata (3). Così in Italia, la produzione di vitamina D legata all'esposizione solare è sostanzialmente trascurabile nei mesi invernali (4). Altri fattori condizionanti la sintesi endogena della vitamina D sono: la superficie e lo spessore della cute esposta al sole, il tempo di irradiazione, l'uso di creme protettive, la concentrazione di melanina (4). L'età rimane comunque il fattore critico principale. La concentrazione di 7 deidrocolesterolo nella pelle si riduce progressivamente con l'invecchiamento (5) per cui a fronte della stessa esposizione solare la sintesi cutanea nel soggetto anziano è meno di ¼ di quella di un giovane esposto in maniera analoga (6). Dal punto di vista dietetico, quantità significative di questa vitamina si trovano solo in un numero limitato di alimenti ricchi di grassi animali che proprio per questo sono evitati per contenere il rischio cardiovascolare (7). Tutto questo spiega perché, specie nei soggetti anziani, la supplementazione è spesso l'unica strategia in grado di soddisfare il fabbisogno di vitamina D dell'organismo (4).
La vitamina D va somministrata per via orale (4) e la dose è solitamente espressa in UI (unità internazionali) come posologia giornaliera malgrado vengano spesso utilizzati regimi intermittenti. Vari studi recenti, seppur gravati da evidenti limiti metodologici, hanno sollevato il dubbio che boli esagerati di vitamina D possano produrre effetti paradossi potenzialmente pericolosi (8-10). Non si dovrebbero perciò utilizzare boli superiori a 100.000 UI, dose utilizzata senza alcun problema di safety in alcuni vasti studi clinici quale ad esempio il famoso studio ViDA (11).
Dal punto di vista farmacocinetico, se consideriamo i livelli sierici di vitamina D (e non quelli del metabolita idrossilato a livello epatico 25(OH)D) dopo una somministrazione orale di colecalciferolo avremo un precoce picco (a 12 ore) ma anche una successiva diminuzione così rapida da rendere la vitamina D circolante praticamente indosabile entro una sola settimana (12). Finora la spiegazione di questa cinetica si basava sull'idea che dopo un grande bolo la vitamina D fosse rapidamente immagazzinata nel tessuto adiposo per poi essere dismessa nel tempo in base alle necessità dell'organismo. Questa assunzione forniva ai boli il razionale forte di "saturare i depositi" per poter così assicurare una disponibilità vitaminica D prolungata (4).
In realtà in questi ultimi anni molti dubbi sono emersi sulla centralità di questo meccanismo (12). Uno studio del 2011 (13) sulla supplementazione vitaminica D prevedeva l'esecuzione di biopsie adipose dopo una somministrazione settimanale (per 12 settimane) di 50.000 UI di colecalciferolo. La quota immagazzinata nel tessuto adiposo è



Dal punto di vista dietetico, quantità significative di questa vitamina si trovano solo in un numero limitato di alimenti ricchi di grassi animali che proprio per questo sono evitati per contenere il rischio cardiovascolare (7). Tutto questo spiega perché, specie nei soggetti anziani, la supplementazione è spesso l'unica strategia in grado di soddisfare il fabbisogno di vitamina D dell'organismo

risultata essere solo del 17% senza che poi emergesse alcuna tendenza significativa di un successivo rilascio di vitamina D in circolo (13).
Limitate sono le esperienze comparative tra schemi posologici continui ed intermittenti ed una recente esperienza italiana (14) si è proposta di colmare questo vuoto. Lo studio ha confrontato le variazioni indotte sui livelli sierici di 25(OH)D e la sicurezza di diversi schemi di supplementazione vitaminica D, per 12 settimane, a dose cumulativa sovrapponibile (ca 600.000 UI) in volontari sani con carenza vitaminica D. Lo studio prevedeva un gruppo trattato con regime quotidiano massimale da RCP (10.000 UI/die per 8 settimane seguito poi da 1000 UI/die per altre 4 settimane) e due gruppi con schema intermittente settimanale (50.000 UI/settimana per 12 settimane) o bi-settimanale (100.000 UI ogni 2 settimane per 12 settimane). Dal punto di vista clinico tutti i tre trattamenti sono riusciti in sole 4 settimane a normalizzare i livelli circolanti di 25(OH)D nel 100% dei pazienti (livelli al di sopra dei 20 ng/ml) assicurando in 70 pazienti su 75 livelli addirittura superiori ai 30 ng/ml, considerati da molti ancora quelli ideali. Se ci concentriamo sulla farmacocinetica lo studio dimostra come a parità di dose totale somministrata (600.000 UI) il regime terapeutico più o meno frazionato incide significativamente sull'efficienza del processo metabolico e quindi sull'effetto finale. In termini di incremento dei livelli di 25(OH)D si documenta il vantaggio dello schema quotidiano e lo svantaggio di quello caratterizzato da un maggiore intervallo tra le somministrazioni (bi-settimanale). Questo appare ancor più evidente con l'analisi della AUC (al raggiungimento della dose cumulativa massimale) che non solo conferma lo svantaggio (significativo) dello schema a boli rispetto al quotidiano (-16% e -23% rispettivamente nei soggetti trattati con boli settimanali e in quelli con boli bi-settimanali) ma dimostra anche lo statisticamente significativo svantaggio dello schema bi-settimanale rispetto a quello settimanale (-10%) (14).
La spiegazione più plausibile è che i boli di vitamina D finiscano per saturare la 25-idrossilasi epatica (indispensabile per la formazione della 25(OH)D) ed al contempo inducano una sovra-attivazione della 24-idrossilasi che è responsabile del catabolismo terminale della vitamina D (15).
Va ricordato che, oltre ad avere una maggiore efficienza in termini di 25(OH)D sierica, lo schema quotidiano è l'unico che è in grado di assicurare livelli circolanti stabili di vitamina D visto che il colecalciferolo ha una emivita in circolo di sole 24 ore (12).
A questo proposito la 25(OH)D, il cui dosaggio sierico rimane quello più sensibile per stimare lo stato vitaminico D di un soggetto (4), rappresenta certamente il substrato indispensabile per l'attivazione dei meccanismi endocrini legati alla vitamina D (12). Tuttavia, evidenze cliniche e sperimentali supportano l'ipotesi che per quanto riguarda i meccanismi cellulari autocrini e paracrini alla base degli effetti extra-scheletrici possa essere la vitamina D nella sua forma originaria a giocare un ruolo chiave. Essa sarebbe infatti il substrato indispensabile per questo metabolismo tissutale e periferico attraverso un processo megalina-indipendente del tutto alternativo a quello endocrino sistemico (12). Per una attivazione ottimale di questo processo metabolico sarebbero pertanto necessari livelli circolanti stabili e adeguati di vitamina D che, come detto, possono essere assicurati solo dalla somministrazione quotidiana (12). Questa osservazione verrebbe così a correlare lo schema quotidiano con una possibile maggiore espressione degli effetti extra-

scheletrici della vitamina D.
A questo proposito, una meta-analisi di studi clinici randomizzati su oltre 11.000 pazienti pubblicata nel 2017 ha dimostrato che la supplementazione di vitamina D è in grado di ridurre il rischio di infezioni respiratorie acute in maniera significativa. Questa protezione è evidente con l'utilizzo di dosi giornaliere o al massimo settimanali mentre non emerge quando si considera il sottogruppo di pazienti trattati in maniera intermittente con boli di vitamina D (16). Tale effetto protettivo era, come prevedibile, particolarmente rilevante nei pazienti carenti di vitamina D (-70%) ma, sorprendentemente, si riscontrava anche nei pazienti con valori circolanti ≥10 ng/ml (-25%). In termini pratici se consideriamo l'uso di vitamina D giornaliera in pazienti con uno stato carenziale (25(OH)D <10 ng/ml) la protezione dalle infezioni è del 70% con un NNT (numero di pazienti da trattare per prevenire un evento) di solamente 4 individui, numero straordinario se pensiamo che il NNT della vaccinazione antinfluenzale è normalmente compreso tra 10 e 50 (17).
Dati interessanti emergono anche dallo studio D2d (The Vitamin D and Type 2 Diabetes), trial clinico randomizzato e controllato che ha testato se la supplementazione di vitamina D quotidiana (4000 UI) sia in grado di ridurre il rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 in una popolazione di adulti con prediabete. L'analisi intention to treat ha rilevato nei soggetti trattati una riduzione del rischio di nuova insorgenza di diabete del 12% che tuttavia non ho raggiunto la significatività statistica e lo studio quindi è stato concluso come negativo (18). Tuttavia una sub-analisi recente (19) ha dimostrato che nei soggetti che hanno raggiunto più elevati livelli di 25(OH)D (superiori a 40 ng/ml ed ancor più se superiori a 50 ng/ml) la riduzione del rischio è stata statisticamente significativa ed anche clinicamente rilevante (circa -35% e -60% rispettivamente) rispetto alla popolazione di soggetti che malgrado la supplementazione rimanevano in uno stato non ottimale (<30 ng/ml). Va sottolineato che lo stesso effetto protettivo non è emerso nei soggetti in placebo anche quando i livelli circolanti presenti erano ugualmente ottimali, il che supporta un ruolo diretto della vitamina D (19).
Una esperienza simile si è realizzata anche con lo studio VITAL, trial clinico randomizzato e controllato per valutare se con la supplementazione combinata di vitamina D quotidiana (2000 UI) ed omega 3 (per una media di 5 anni) si fosse in grado di ridurre il rischio cardiovascolare ed oncologico di soggetti adulti di entrambi i sessi. Lo studio non ha raggiunto gli endpoint primari (riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori o di neoplasie invasive) ed è stato quindi derubricato come negativo (20). Anche in questo caso una recente analisi secondaria ha documentato come la supplementazione (quotidiana) con vitamina D abbia ridotto significativamente l'incidenza di cancro in stadio avanzato (metastatico o fatale) sia nell'intera coorte (-17%) che soprattutto nei soggetti normopeso (-38%) (21).
Tutti questi dati sembrano supportare ulteriormente l'esistenza di effetti extra-scheletrici rilevanti associati alla supplementazione vitaminica D nella sua formulazione quotidiana. Va tuttavia segnalato come ultimo dato che una recente meta-analisi su oltre 40.000 individui pubblicata sulla prestigiosa rivista JAMA Network Open ha dimostrato che solamente le dosi giornaliere di vitamina D (e non quelle intermittenti) sono in grado, da sole, di ridurre il rischio di frattura da fragilità (con dosi di 400-800 UI giornaliere si riduce del 16% il rischio di frattura del femore) (22). Questo fa pensare che anche nel campo più squisitamente scheletrico questa scelta possa essere quella più vantaggiosa.

Una recente meta-analisi ha dimostrato che solamente le dosi giornaliere di vitamina D (e non quelle intermittenti) sono in grado, da sole, di ridurre il rischio di frattura da fragilità. Questo fa pensare che anche nel campo più squisitamente scheletrico questa scelta possa essere quella più vantaggiosa

BIBLIOGRAFIA

1. Norman AW. The history of the discovery of vitamin D and its daughter steroid hormone. Ann Nutr Metab. 2012;61(3):199–206.
2. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. marzo 2006;81(3):353–73.
3. Holick M. *Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health*. Curr Opin Endocrinol Diabetes. Febbraio 2002;9 (1):87–98.
4. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, Scillitani A, Giusti A, Rossini M, et al. *Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency*. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). Reumatismo. 9 novembre 2011;63(3):129–47.
5. MacLaughlin J, Holick MF. *Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3*. J Clin Invest. ottobre 1985;76(4):1536–8.
6. Holick MF. *Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin* D. Am J Clin Nutr. 1995;61(3 Suppl):638S-645S.
7. Schmid A, Walther B. *Natural vitamin D content in animal products*. Adv Nutr Bethesda Md. 1 luglio 2013;4(4):453–62.
8. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. *Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial*. JAMA. 12 maggio 2010;303 (18):1815–22.
9. Rossini M, Adami S, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Povino MR, et al. *Dosedependent short-term effects of single high doses of oral vitamin D(3) on bone turnover markers*. Calcif Tissue Int. dicembre 2012;91(6):365–9.
10. Rossini M, Gatti D, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Zanoni S, et al. *Short-term effects on bone turnover markers of a single high dose of oral vitamin D3*. J Clin Endocrinol Metab. aprile 2012;97(4):E622-626.
11. Scragg R, Waayer D, Stewart AW, Lawes CMM, Toop L, Murphy J, et al. *The Vitamin D Assessment (ViDA) Study: design of a randomized controlled trial of vitamin D supplementation for the prevention of cardiovascular disease, acute respiratory infection, falls and non-vertebral fractures*. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;164:318–25.
12. Hollis BW, Wagner CL. Clinical review: *The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: Why clinical dose intervals can affect clinical outcomes*. J Clin Endocrinol Metab. dicembre 2013;98(12):4619–28.
13. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LAG. *Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans*. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(3):E447-452.
14. Fassio A, Adami G, Rossini M, Giollo A, Caimmi C, Bixio R, Viapiana O, Milleri S, Gatti M, Gatti D. *Pharmacokinetics of Oral Cholecalciferol in Healthy Subjects with Vitamin D Deficiency: A Randomized Open-Label Study*. Nutrients. 2020 May 27;12(6):1553.
15. Ketha H, Thacher TD, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ, Kumar R. *Comparison of the effect of daily versus bolus dose maternal vitamin D3 supplementation on the 24,25-dihydroxyvitamin D3 to 25-hydroxyvitamin D3 ratio*. Bone. 2018;110:321–5
16. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. *Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data*. BMJ. 15 febbraio 2017;356:i6583.
17. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantoni C. *Vaccines for preventing influenza in healthy adults*. Cochrane Database Syst Rev. 1 febbraio 2018;2:CD001269.
18. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al.; *D2d Research Group*. *Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes*. N Engl J Med 2019;381:520–530
19. Dawson-Hughes B, Staten MA, Knowler WC, Nelson J, Vickery EM, LeBlanc ES, Neff LM, Park J, Pittas AG; D2d Research Group. *Intratrial Exposure to Vitamin D and New-Onset Diabetes Among Adults With Prediabetes: A Secondary Analysis From the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study*. Diabetes Care. 2020 Dec;43(12):2916-2922
20. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, et al. *Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease*. N Engl J Med. 2019; 380(1):33–44.
21. Chandler PD, Chen WY, Ajala ON, Hazra A, Cook N, Bubes V, Lee IM, Giovannucci EL, Willett W, Buring JE, Manson JE; VITAL Research Group. *Effect of Vitamin D3 Supplements on Development of Advanced Cancer: A Secondary Analysis of the VITAL Randomized Clinical Trial*. JAMA Netw Open. 2020 Nov 2;3(11):e2025850.
22. Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, et al. *Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Netw Open. 2 dicembre 2019;2(12)

SOLE: IL BUONO, IL BRUTTO ED IL CATTIVO

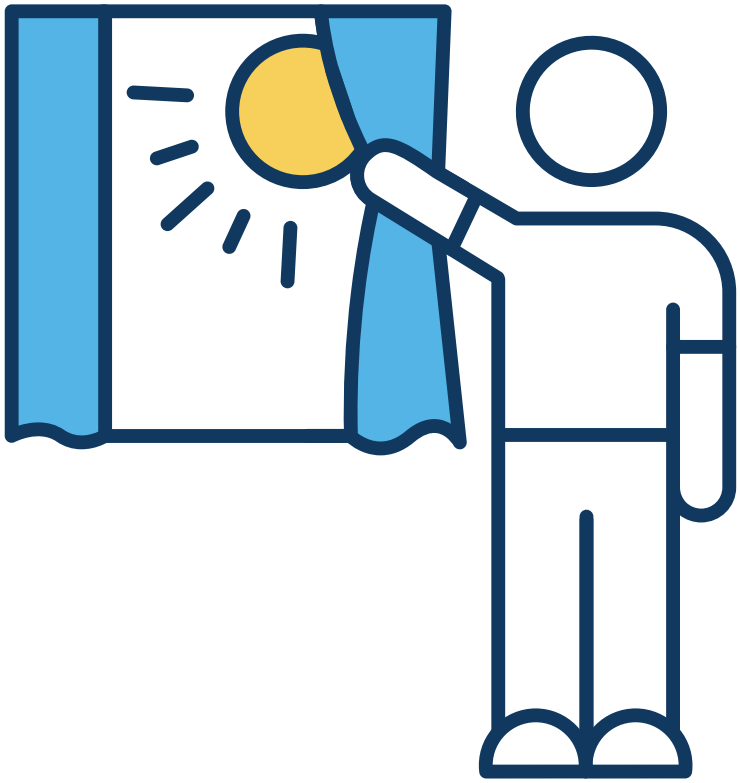
Giovanni Pellacani
Dermatologia,
Università La Sapienza,
Roma

Livia Gobbo
Biologia cellulare
e molecolare, Università
Federal de Bahia

La vita come la conosciamo su questo pianeta dipende in gran parte dall'esistenza delle radiazioni solari.
L'energia del sole è stata utilizzata in modo efficiente fin dal primo fitoplancton per produrre carboidrati come fonte di energia e tutti gli organismi viventi – esseri umani inclusi - si sono evoluti in presenza della luce del sole.
Nonostante ciò, negli ultimi anni si nota una crescente attenzione sugli aspetti "oscuri" della foto esposizione. La luce solare popola i media declinata in tutti i suoi acronimi (UVA, UVB, IR, Raggi X) ed in parallelo aumentano gli interrogativi sugli eventuali pericoli della fotoesposizione e, paradossalmente, anche sugli eventuali rischi dei fotoprotettori.
Certamente, il modo in cui ci esponiamo al sole è cambiato, ma la consapevolezza della popolazione in generale sui rischi legati alla scorretta esposizione resta bassa. Per parlare di un argomento così "scottante", oltre alla letteratura scientifica una fonte di valide informazioni "daily life based" è il web. Un sondaggio realizzato da una nota società di ricerca quasi 10 anni fa già indicava che, nonostante gli italiani riconoscessero l'esposizione prolungata al sole (47%) e le scottature (30%) come le principali cause del tumore della pelle, solo uno su quattro prestava veramente attenzione a interrogativi quali "le lampade abbronzanti, le posso fare o no?» (senza tenere conto della percentuale di italiani che dichiaravano di fare le lampade per "preparare la pelle") e appena il 13% si faceva una domanda in più sulla tipologia della pelle. Ancor più drammatico, è stato verificato che il 62% degli italiani non aveva mai fatto il controllo dei nei (1). È la trama di una storia piuttosto classica, dove vecchie abitudini, disinformazione e una certa propensione al "laissez-faire" si alimentano a vicenda, dipendono l'uno dall'altro e proseguono verso un unico destino incerto e con tante sfumature. Il sole non va demonizzato perché è fondamentale. Gli operatori sanitari hanno una grande responsabilità nel motivare i pazienti a seguire degli accorgimenti che vanno rispettati in modo da garantire che il sole possa essere vissuto in sicurezza. Questo articolo ha come obiettivo quello di rivedere alcuni pilastri in materia di fotoesposizione focalizzando l'attenzione sul personaggio principale, il sole, nelle sue 3 sfaccettature: la sua versione buona, brutta e quella catti-va.

SOLE: IL BUONO

Quando la pelle umana è esposta alla luce solare, i fotoni dei raggi UVB che penetrano nell'epidermide vengono assorbiti dal 7-deidrocolesterolo presente nella membrana plasmatica, trasformandolo in previtamina D3 che a sua volta si converte a vitamina D3 (colecalciferolo) mediante isomerizzazione termica o, in presenza di continua irradiazione UV, a tachisterolo e lumisterolo. La conclusione pare evidente: tutto ciò che influenza l'incidenza di fotoni UVB sulla pelle umana potrebbe avere un impatto sulla fotobiosintesi della previtamina D3 (2). La pigmentazione cutanea è uno di questi fattori. Vi sono evidenze che dimostrano come la melanina sia in grado di assorbire i fotoni UVB ma i dati disponibili sulla possibile correlazione tra raggi UV, pigmentazione della pelle e stato della vitamina D mostrano risultati contraddittori. Da un lato, è stato riportato che la pigmentazione della pelle riduce la sintesi della vitamina D3 mediata dai raggi UV ed è stato riferito da alcuni autori che molti afroamericani che vivono nelle parti settentrionali degli Stati Uniti soffrono di gravi carenze di vitamina D nonostante l'integrazione degli alimenti con vitamina D. È stato ipotizzato inoltre che le persone di carnagione scura richiedano una esposizione agli UV maggiore rispetto alle carnagioni chiare per aumenta-



Il modo in cui ci esponiamo al sole è cambiato, ma la consapevolezza della popolazione in generale sui rischi legati alla scorretta esposizione resta bassa

re i livelli circolanti di vitamina D. Tuttavia la stessa correlazione non è stata così evidente per altre etnie ed è possibile che la deficienza di vitamina D sia influenzata da elementi diversi dalla semplice relazione tra pigmentazione cutanea e localizzazione geografica (3).
La discussione su quanto i fattori in grado di bloccare o ridurre l'incidenza degli UV siano i responsabili per la ipovitaminosi D documentata in tutto il mondo è alla base della diatriba "fotoprotezione si o no". La preoccupazione globale in merito alla carenza di vitamina D ha alimentato questo dibattito. Tuttavia, saltando direttamente alla conclusione degli studi più autorevoli fatti in materia si evince che l'uso di prodotti solari per la protezione quotidiana e ricreativa ha una minima influenza nella produzione della vitamina D3 e non ne compromette la sintesi in modo rilevante, anche quando applicati in condizioni ottimali.
Torniamo però a quanto detto prima: l'importanza delle evidenze "daily life based". Sappiamo che le persone in genere applicano molto meno fotoprotettore di quello che è necessario portando così ad una riduzione proporzionale dell'effetto protettivo (SPF: Sun Protecting Factor) riportato in etichetta (4). Inoltre, è stato ampiamente dimostrato che basta una breve esposizione alla luce solare per indurre la produzione prolungata di vitamina D3 nella pelle a causa della lenta conversione termica della previtamina D3 in vitamina D3 e della conversione del lumisterolo in previtamina D3. L'insieme di queste evidenze implica che le preoccupazioni sulla vitamina D non dovrebbero impedire o invalidare i consigli sulla prevenzione all'esposizione solare non protetta perché, seppur sia vero il basso consenso sull'utilizzo quotidiano dei solari, la correlazione tra sole e cancro della pelle è attualmente indiscussa (4–6).
È fondamentale considerare che le strategie di fotoprotezione per i neonati e bambini, oltre che per alcune categorie di pazienti a rischio tra cui i pazienti oncologici e trapiantati, devono essere incrementate rispetto alla sola raccomandazione di utilizzare prodotti ad alto fattore di protezione solare e con elevata protezione dai raggi UVA. A questi vanno infatti associati l'utilizzo di indumenti protettivi ed è richiesto di evitare di esporsi durante le ore centrali del giorno. In questi soggetti lo screening per lo stato di vitamina D e l'eventuale integrazione sono altamente raccomandati.
Oltre alla produzione della vitamina D, le radiazioni solari hanno diversi altri effetti benefici per l'organismo umano: è un mood-enhancer per eccellenza e la fototerapia è parte importante del protocollo terapeutico di diverse malattie della pelle umana, come psoriasi, vitiligine, dermatite atopica.

SOLE: IL BRUTTO

I raggi UV solari hanno molti effetti negativi, il più ovvio dei quali è la scottatura solare (eritema), provocata dall'esposizione acuta all'UV, principalmente dalle lunghezze d'onda UVB ma non è il solo fattore da considerare. La formazione dell'eritema dipende anche dalla lunghezza d'onda della luce. Per essere più specifici: la curva dose-risposta per la produzione di eritema è una funzione della lunghezza d'onda che influenza anche la durata dell'eritema. La differenza principale sta nell'intensità della risposta infiammatoria provocata dalle varie lunghezze d'onda della luce che può essere almeno in parte spiegata dalla loro penetrazione nella pelle (7). Le lunghezze d'onda UVC vengono assorbite a livello dell'epidermide mentre le lunghezze d'onda UVB penetrano nell'epidermide e sono quasi completamente assorbite nel derma superiore, gli stessi UVB che poi sono principalmente responsabile del danno diretto al DNA. Gli UVA invece penetrano nel derma profondo e causano comunque danni ossidativi indiretti alle molecole di DNA ma anche alle proteine e ai lipidi cellulari, ma di questo parleremo nel prossimo paragrafo.

L'esposizione ai raggi UV a una dose suberitemica stimola sia la produzione che il rilascio dell'elastasi derivata dai fibroblasti cutanei portando ai cambiamenti della struttura dermica che riconosciamo clinicamente come segni dell'elastosi solare.

Inoltre, l'esposizione ai raggi UVA e agli infrarossi (IR) aumenta la produzione delle metalloproteinasi ed in particolare di MMP-1, che idrolizza il collagene di tipo I portando ad una progressiva degenerazione della matrice extracellulare cutanea (8,9). A questo si somma lo stress acuto indotto dal calore che porta ad un aumento dell' angiogenesi e degli infiltrati cellulari favorendo così il danneggiamento della matrice extracellulare dermica e delle strutture proteiche del derma (8).

L'irradiazione UVA cronica provoca la downregulation della hyaluronic acid synthases (HAS) e, inoltre, i fibroblasti danneggiati aumentano la trascrizione del gene melanogenico provocando così l'iperpigmentazione e la comparsa delle cosiddette «lentiggini senili» (9), che rappresentano un'altra categoria molto comune di iperpigmentario inestetismo derivante dal sole. La lentigo solare è fortemente associata all'invecchiamento e generalmente si manifesta sulla pelle esposta al sole principalmente sul viso e sul dorso delle mani (10). Il melasma invece ha una base patogenetica più complessa perché, oltre alla fotoesposizione, è innescato da una varietà di fattori tra cui la predisposizione genetica e gli ormoni sessuali femminili. La sua patogenesi è complessa e coinvolge melanociti, cheratinociti, mastociti, anomalie della regolazione genica, aumento della vascolarizzazione fino ad una alterazione della membrana extracellulare (11).

La lentigo solare è fortemente associata all'invecchiamento e generalmente si manifesta sulla pelle esposta al sole principalmente sul viso e sul dorso delle mani

SOLE: IL CATTIVO

A questo punto abbiamo già detto e ripetuto che le radiazioni UV hanno un impatto biologico benefico per il nostro organismo ma che sono anche il fattore di rischio ambientale più significativo per lo sviluppo del cancro della pelle.

Le radiazioni UVB e UVA innescano vari tipi di danni al DNA diretti ed indiretti oltre ad innescare il processo di perossidazione lipidica che provoca danni alle proteine e lipidi delle membrane cellulari. L'eccessiva esposizione ai raggi UVB è alla base di alcuni tipi di melanoma e di tumori maligni cutanei cosiddetti "non-melanoma", come il carcinoma basocellulare e il carcinoma squamocellulare. Le radiazioni UVA, una volta ritenute relativamente innocue, ora sono note per la loro capacità di danneggiare il DNA in modo diretto ed indiretto,

le proteine e i lipidi, che possono a loro volta provocare conseguenze dannose, come la cancerogenesi o più semplicemente, come visto prima, l'invecchiamento cutaneo (12,13). La letteratura sull'argomento è abbondante e l'attenzione dei media forse ha aiutato in qualche modo a sensibilizzare la popolazione riguardo l'importanza e la gravità dei tumori cutanei favorendo così la diagnosi. Un recentissimo articolo pubblicato in un quotidiano nazionale riporta come headline l'aumento dei casi di melanoma (20%) in dodici mesi (2019 vs 2020) nonostante il lockdown e enfatizza anche che nessun'altra neoplasia ha fatto registrare un incremento così elevato negli ultimi 12 mesi (14).

L'attenzione mediatica è da diversi decenni focalizzata sul melanoma, in quanto rappresenta la neoplasia cutanea con la maggiore mortalità tumore-specifica. A questo punto sarebbe fondamentale far luce attorno ad un altro argomento purtroppo ancora spesso trascurato e sottovalutato perché ancorato ad un vecchio concetto di base: le cheratosi attiniche.

Le cheratosi attiniche sono lesioni cutanee croniche che insorgono principalmente a causa dell'esposizione prolungata al sole. Nell'area colpita (principalmente viso, cuoio capelluto e collo) coesistono lesioni cliniche e subcliniche multiple con la conseguente formazione del cosiddetto campo di cancerizzazione. Vi sono evidenze che dimostrano che all'interno del campo di cancerizzazione esiste un continuum di trasformazione da cute normale a cheratosi attinica, fino a forme invasive del carcinoma squamocellulare, tumore con potenziale metastatico. Le cheratosi attiniche visibili sono perciò un biomarcatore di un campo fotodanneggiato e sono associate al rischio, imprevedibile, di progressione verso un carcinoma. Con il crescente invecchiamento della popolazione, l'impatto economico e sociale dell'incidenza di questo fenomeno potrebbe aumentare notevolmente nei prossimi decenni, considerando che la popolazione affetta è costituita da persone anziane che hanno avuto un'esposizione solare cronica lungo la vita, con una prevalenza stimata del 34% circa negli uomini e del 18% nelle donne in Europa con età superiore ai 70 anni (15, 16).

CONCLUSIONI

La luce solare è fondamentale per la vita umana e sicuramente la produzione di vitamina D è il primo elemento a venire in mente quando si tratta l'argomento. I suoi benefici vanno però ben oltre la produzione di vitamina D ma l'esposizione cronica e non protetta è alla base di alcuni tumori della pelle. L'uso di prodotti solari è una semplice soluzione per ridurre gli effetti negativi del sole senza compromettere lo stato vitaminico D, argomento ampiamente demistificato da innumerevoli ricerche scientifiche. Da tali ricerche emerge inoltre che il danno dell'esposizione non protetta è decisamente più incisivo del rischio di incorrere in uno stato di ipovitaminosi D derivante dall'utilizzo di una protezione solare che, a proposito, in tanti casi può essere gestita con la semplice integrazione di colecalciferolo nei soggetti a rischio o con ipovitaminosi conclamata, importante non solo per il mantenimento di un adeguato stato vitaminico D ma anche per consentire al colecalciferolo di raggiungere direttamente i tessuti e di esercitare in questi gli effetti extra-scheletrici fondamentali per l'omeostasi dell'organismo.

Vi sono oggi molte iniziative a livello Europeo volte a sensibilizzare la popolazione e favorire la diagnosi precoce. In un recente sondaggio con quasi 20.000 persone intervistate (età compresa tra i 15 e i 65 anni) in più di 23 paesi emerge un dato allarmante: l'88% delle persone intervistate ritiene che l'esposizione al sole aumenti il rischio di can-

cro della pelle ma soltanto il 18% si protegge sempre prima di esporsi al sole (17). Questo dato indica un preoccupante gap: mentre le persone riconoscono e comprendono il legame tra il sole e il cancro della pelle, non stanno intraprendendo azioni coerenti per salvaguardare la loro salute. La tecnologia ci viene incontro e la diagnosi al giorno d'oggi è molto facilitata. È fondamentale sensibilizzare la popolazione facendo sì che il controllo della pelle diventi routine, dotando le strutture territoriali e i medici di famiglia di strumenti e informazioni necessarie per aiutarli a intercettare i casi sospetti e facilitare l'accesso dei pazienti alle strutture specialistiche di primo livello per anticipare la diagnosi.

È importante non trascurare anche altre conseguenze del sole, quali le cheratosi attiniche. Esse rappresentano certamente un precursore di carcinoma squamocellulare

Infine è importante non trascurare anche altre conseguenze del sole, quali le cheratosi attiniche. Esse rappresentano certamente un precursore di carcinoma squamocellulare, per cui è verosimile pensare in un prossimo futuro ad una "epidemia" di questa neoplasia in una popolazione che invecchia sempre di più e che ha anamnesi di esposizione solare prolungata.

BIBLIOGRAFIA

1. Martinella, V. *Sole, nei e melanoma: relazioni pericolose*. Corriere della sera, 27 Maggio 2013
2. Holick MF, Chen TC, Lu Z. *Vitamin D and Skin Physiology: A D-Lightful Story*. J Bone Miner Res , 2007: 22:S2;V28–V33
3. Brenner M, Hearing V.J. *The Protective Role of Melanin Against UV Damage in Human Skin*. Photochemistry and Photobiology 84 (2008): 539–549
4. Passeron T, Bouillon R, Callender V et al. *Sunscreen photoprotection and vitamin D status*. British Journal of Dermatology 181 (2019): 916–931
5. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. *Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.
6. Neale RE, Khan R, Lucas RM et al. *The effect of sunscreen on vitamin D: a review*. British Journal of Dermatology 181 (2019): 907-915
7. Hruza LL, Pentland AP. *Mechanisms of UV-induced inflammation*. J Invest Dermatol 100, n. 1 (1993): 35S-41S
8. Krutmann J, Morita A,Chung JH. *Sun Exposure: What Molecular Photodermatology*. Journal of Investigative Dermatology 132 (2012): 976–984
9. Orioli D, Dellambra E. *Epigenetic Regulation of Skin Cells in Natural Aging*. Cell 7 (2018): 268- 292
10. Imokawa, G. *Melanocyte Activation Mechanisms and Rational*. Int. J. Mol. Sci 20 (2019): 3666
11. Rajanala S, Maymone MBC, Vashi NA. *Melasma pathogenesis: a review of the latest research,pathological findings, and investigational therapies*. Dermatology online journal 25, n. 10 (2019)
12. Coelho MM, Matos TR, Apetato M. *The dark side of the light: mechanisms of photocarcinogenesis*. Clinics in Dermatology 34 (2016), 5: 563-570
13. Schucha AP, Natalia P, Moreno C. *Sunlight damage to cellular DNA: Focus on oxidatively generated lesions*. Free Radical Biology and Medicine 107 (2017) 110–24
14. D'Aria I. *Melanoma, casi in aumento del 20% in 12 mesi, ma la sopravvivenza migliora*. La Repubblica (12 11 2020)
15. Dirschka T, G Girish ; Micali G et al. *Real-world approach to actinic keratosis management: Practical treatment algorithm for office-based dermatology*. J Dermatolog Treat (2017), 5: 431-442
16. Stockfleth E. *The paradigm shift in treating actinic keratosis: a comprehensive strategy*. J Drugs Dermatol. (2012), 12:1462-1467.
17. Seitè S, Marmol V, Moyal D et al. *Public primary and secondary skin cancer prevention, perceptions and knowledge: an international crosssectional survey*. JEADV 2017, 31, 815–820

VITAMINA D E DIABETE MELLITO

Nicola Napoli
Endocrinologia
e Diabetologia
Università Campus
Bio-Medico di Roma

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, la vitamina D ha acquisito maggiore rilevanza in relazione al diabete (1) con innumerevoli studi che hanno documentato una associazione sia con il diabete di tipo 1 (T1D) che con il diabete di tipo 2 (T2D).

VITAMINA D E DIABETE DI TIPO 1

Il T1D è una patologia caratterizzata dalla distruzione autoimmune delle beta-cellule pancreatiche con conseguente deficit nella secrezione di insulina e correlata iperglicemia. Lo studio condotto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, "Diabetes Mondiale" (WHO DIAMOND), ha rilevato che i modelli di incidenza globale del T1D mostrano picchi invernali e cali estivi speculari nell'emisfero boreale e australe (2). L'esposizione alla luce solare riveste un ruolo cruciale nel metabolismo della vitamina D lasciando ipotizzare un possibile coinvolgimento della stessa nella patogenesi del T1D. Oltre ai dati epidemiologici, sono presenti anche meccanismi biologici a supporto di questa ipotesi che collegano la vitamina D all'autoimmunità. Difatti è stato osservato che il recettore della vitamina D (VDR) è espresso anche nelle cellule del sistema immunitario. Tale condizione incrementa le azioni della vitamina D associandole non solo alla regolazione del metabolismo del calcio e del fosforo ma anche alla regolazione della risposta immunitaria innata e adattativa (3). L'1,25(OH)2D3 modula l'attività delle cellule dendritiche responsabili della presentazione degli antigeni alle cellule del braccio adattativo del sistema immunitario (4) e pertanto la vitamina D è coinvolta nella distinzione cruciale tra la risposta immunitaria adattativa, efficace contro gli antigeni patogeni, e lo sviluppo della self-tolerance e dell'omeostasi immunitaria.
Nella risposta immunitaria tardiva, l'1,25(OH)2D3 promuove il differenziamento dei macrofagi dal fenotipo M1, necessario per lo sviluppo dell'insulite nei modelli animali T1D, al fenotipo M2 anti-infiammatorio. In modelli animali di T1D come topi diabetici non obesi (NOD), elevate dosi di calcitriolo e analoghi della vitamina D non ipercalcemici arrestano l'insulite, come dimostrato da una diminuzione del numero di cellule T effettrici e dalla stimolazione di cellule T-reg (5–7). Ulteriori studi effettuati su modelli umani hanno avvalorato ancor di più l'ipotesi che la vitamina D possa avere un'azione protettiva contro il T1D e le complicanze ad esso annesse. Livelli più bassi di 25(OH)D3 sono stati riscontrati in pazienti T1D di nuova diagnosi durante l'infanzia, l'adolescenza e nell'età adulta (8,9). Una recente meta-analisi, condotta su 8 studi osservazionali (10–17) al fine di valutare se l'esposizione alla vitamina D nei primi anni di vita fosse associata alla prevenzione del T1D, ha mostrato che l'assunzione di quest'ultima è correlata a una riduzione significativa del rischio di sviluppare diabete autoimmune (OR 0,71, 95% IC 0,51-0,98) sebbene questo risultato sia stato influenzato da una significativa eterogeneità tra i diversi studi esaminati (18). Un altro dato importante riguarda la valutazione dell'assunzione di vitamina D durante la gravidanza in cui non sono state trovare associazioni significative con il rischio di sviluppare T1D nella prole (18).

RISULTATI DI STUDI CLINICI RANDOMIZZATI SULLA VITAMINA D NEL DIABETE AUTOIMMUNE

Analogamente a quando dimostrato negli individui sani (19), è stata confermata l'associazione tra la supplementazione di colecalciferolo e aumento del numero di cellule T-reg che conferiscono una maggior capacità soppressiva (20,21). Gabbay et al. hanno anche dimostrato che l'incremento di cellule T-reg è accompagnato da una riduzione nella progressione della perdita completa della capacità di secernere insuli-

na. Tuttavia, la maggior parte degli studi clinici randomizzati che hanno indagato la funzionalità pancreatica (misurata tramite il c-peptide basale e/o dopo stimolo) hanno rivelato risultati in contraddizione a quanto affermato. Pochi studi hanno invece riportato risultati inerenti ai livelli basali di vitamina D. Bizzarri et al. hanno rilevato che la carenza di vitamina D alla diagnosi, in bambini con T1D neodiagnosticato, non è associata ad una minor funzione residua delle beta-cellule valutata a 24 mesi (22). Sorprendentemente, in un'analisi post-hoc del medesimo trial, il trattamento con calcitriolo non ha influito neanche sui marker del turnover osseo (23). In compenso, uno studio che ha visto l'utilizzo di alfacalcidolo in bambini con T1D di nuova diagnosi ha suggerito una potenziale e significativa conservazione del c-peptide (24). La vitamina D è ritenuta essere in grado di diminuire il rischio di T1D durante la prima infanzia (12,25) sebbene non vengano osservati effetti significativi sulla secrezione, sensibilità o fabbisogno di insulina nei bambini con T1D neodiagnosticato (22,23).

Il calcio è essenziale per la secrezione di insulina e pertanto una carenza di vitamina D può interferire con il normale rilascio di insulina attraverso alterazioni del flusso di calcio nelle beta-cellule

VITAMINA D E DIABETE DI TIPO 2

Innumerevoli osservazioni sono a sostegno dell'associazione tra la carenza di vitamina D e T2D. Questo legame è mediato da effetti diretti e indiretti della vitamina D sulla secrezione di insulina, sulla sensibilità insulinica e sull'infiammazione sistemica. Studi in vitro e in vivo hanno descritto il ruolo fondamentale della vitamina D nel mantenimento della funzionalità beta-cellulare (26). Tale azione potrebbe essere mediata dall'attivazione del VDR espresso nella beta-cellula pancreatica, condizione suggerita dalla ridotta secrezione insulinica riscontrata nei topi privi di VDR (27) e dalla stimolazione delle isole pancreatiche con conseguente aumento della secrezione di insulina, in seguito all'aggiunta di 1,25(OH)2 D3 al mezzo di coltura (28). Un elemento di risposta alla vitamina D è stato identificato nel promotore del gene del recettore dell'insulina umana la cui attivazione trascrizionale è stata osservata dopo la somministrazione di calcitriolo (29,30). La secrezione di insulina sembrerebbe essere regolata dall'apertura e dalla chiusura dei canali del calcio, esempio di risposta rapida, non comune, mediata dalla vitamina D. In questo caso, il calcitriolo funziona come messaggero chimico interagendo con i recettori situati sullo strato fosfolipidico delle membrane plasmatiche (VDR e 1,25D3-MARRS) regolando così l'afflusso/deflusso di calcio nelle beta-cellule. Il calcio è essenziale per la secrezione di insulina e pertanto una carenza di vitamina D può interferire con il normale rilascio di insulina attraverso alterazioni del flusso di calcio nelle beta-cellule (31,32). La vitamina D potrebbe anche modulare le vie di resistenza all'insulina associate al diabete, principalmente tramite alterazioni della concentrazione e del flusso di calcio attraverso le membrane cellulari dei tessuti insulino-sensibili (33). La regolazione dei livelli di calcio extracellulare e intracellulare può promuovere la defosforilazione del trasportatore 4 del glucosio (GLUT-4) portando così ad una riduzione del trasporto del glucosio stimolato dall'insulina stessa (32,34). Esistono dati contraddittori sugli effetti della supplementazione di vitamina D e insulino-resistenza in un'ampia popolazione di pazienti con risultati che in alcuni casi non mostrano differenze (35–38) mentre in altri rivelano un miglioramento (39–42) dell'azione insulinica. La vitamina D è anche in grado di ridurre gli effetti dell'infiammazione sistemica nota per il ruolo chiave nella patogenesi del T2D. È stato dimostrato che la vitamina D inibisce le citochine infiammatorie associate alla resistenza insulinica e promuove l'espressione della calbindina, proteina legante il calcio e protettiva contro l'apoptosi (43). Inoltre, studi sperimentali

La concentrazione sierica di vitamina D risulta essere inversamente proporzionale ai livelli di glucosio, alla resistenza insulinica, alle funzionalità beta-cellulare e al rischio di sviluppare sindrome metabolica

hanno evidenziato una riduzione dell'accumulo dei prodotti di glicazione avanzata (AGE) mediata dalla vitamina D (44). Gli AGE sono coinvolti nello sviluppo delle complicanze associate al T2D e sono stati anch'essi associati allo sviluppo di insulino-resistenza (45). La concentrazione sierica di vitamina D risulta essere inversamente proporzionale ai livelli di glucosio, alla resistenza insulinica, alle funzionalità beta-cellulare e al rischio di sviluppare sindrome metabolica (46–48). Diversi studi hanno associato bassi livelli di vitamina D allo sviluppo di insulino-resistenza sia negli adulti (49–51) che nei bambini (52,53) e, coerentemente, livelli basali più elevati sono stati invece ritenuti predittivi per una miglior funzionalità beta-cellulare e ridotti livelli di glucosio in soggetti a rischio T2D (54). Anche i dati provenienti da studi osservazionali supportano un'associazione tra un basso stato vitaminico D e l'incidenza di T2D (55,56). Una meta-analisi condotta su 21 studi osservazionali comprendenti 76.220 pazienti ha riportato un rischio inferiore al 38% di sviluppare T2D nella categoria di riferimento più alta di 25(OH)D rispetto a quella più bassa (95% IC 0.54-0.70) (56). Inoltre, uno studio prospettico di coorte che includeva 9.841 partecipanti seguiti per più di 29 anni ha riportato un odds ratio per l'insorgenza di T2D di 1,5 (95% IC 1,33-1,70) per il quartile più basso rispetto a quello più alto di 25(OH)D (55).

La maggior parte degli studi randomizzati, specie se effettuati con basse dosi di vitamina D, non hanno mostrato alcun effetto dei livelli di 25(OH)D sul controllo glicemico (57–59). In un piccolo studio, mediante clamp euglicemico iperinsulinemico, la supplementazione di colecalciferolo (11.200 UI/die per due settimane seguite da 5.600 UI/die per ulteriori 10 settimane) o placebo per 12 settimane (60) non ha mostrato

cambiamenti significativi nella sensibilità insulinica, infiammazione, pressione arteriosa, assetto lipidico o HbA1c. I risultati degli studi che hanno valutato gli effetti della supplementazione di vitamina D in soggetti con prediabete o a rischio di sviluppare T2D (ad esempio soggetti in sovrappeso oppure obesi) sono coerenti con quelli degli studi sul T2D. Per esempio, Sollid et al. in uno studio clinico randomizzato (20.000 UI di colecalciferolo a settimana vs placebo) della durata dotate di 5 anni condotto su 500 soggetti con prediabete non hanno riscontrato differenze significative in termini di indice glicemico, pressione arteriosa e marker infiammatori. Coerentemente con questi risultati, Davidson et al., valutando un anno di supplementazione di colecalciferolo in una popolazione di soggetti latino- e afroamericani con prediabete e ipovitaminosi D, non hanno riscontrato alcun effetto sulla secrezione di insulina, sensibilità insulinica, oral disposition index o sulla percentuale di soggetti che hanno sviluppato diabete o soggetti in cui l'OGTT è tornato nella norma (61). I risultati che supportano un ruolo benefico della vitamina D sul metabolismo del glucosio sono limitati (61) e la maggior parte degli studi non hanno dimostrato un'azione favorevole della vitamina D sul controllo glicemico, sulla sensibilità insulinica e sull'incidenza del T2D (58,59,62–64) in soggetti a rischio di malattia. Ovviamente, sono presenti anche alcune prove a sostegno di un effetto benefico della vitamina D sulla funzione delle beta-cellule. Mitri et al. hanno riportato un miglioramento significativo della secrezione di insulina in soggetti prediabetici sovrappeso/obesi che avevano ricevuto una supplementazione di colecalciferolo di 2.000 IU/die più calcio elementare per 16 settimane rispetto al gruppo che aveva ricevuto placebo (65). Una meta-analisi condotta su 4.896 soggetti ha mostrato che la supplementazione di vitamina D riduce il rischio di T2D nei pazienti con prediabete (RR 0.89, IC 0.80-0.99) e aumenta il tasso di reversione del prediabete verso una condizione di normoglicemia (RR 1.48, IC 1.14-1.9) (66), dati che risultano in contraddizione con quelli rilevati da Pramono et al. in cui non è stato riscontrato un miglioramento della sensibilità insulinica mediato e/o attribuito alla vitamina D (67). Tuttavia, un ruolo di prevenzione nell'insorgenza del T2D attribuito alla vitamina D è stato avvalorato da Barbarawi et al. in cui la supplementazione di vitamina D in pazienti con prediabete trattati con dosi variabili da moderate ad elevate (≥ 1000 UI/die) ha ridotto significativamente il rischio di incidenza della patologia rispetto al gruppo trattato con placebo (RR 0.8, IC 0.79-0.99) (68). In disaccordo con quando appena affermato sono invece i dati ottenuti da uno studio randomizzato condotto da Pittas et al. su 2423 pazienti ad alto rischio di insorgenza di T2D trattati per un periodo di 2,5 anni con vitamina D_3 (4000 UI/die). In questo studio, non sono state riscontrate differenze significative in termini di insorgenza della malattia nel gruppo che assumeva vitamina D rispetto al gruppo di controllo (69). L'analisi post-hoc di questo studio ha tuttavia mostrato come il colecalciferolo sia in grado di esercitare un effetto positivo solo nei pazienti carenti di vitamina D (62% di riduzione dell'insorgenza di diabete in presenza di 25(OH)D < 12 ng/ml) (69).

Una recente sub-analisi dello studio D2d ha addirittura dimostrato che nei pazienti che avevano raggiunto livelli medi di 25(OH)D compresi tra 40 e 50 ng/ml e superiori a 50 ng/ml il rischio di insorgenza di diabete si era ridotto del 35% e 59% rispettivamente, in modo significativo, rispetto ai soggetti con livelli inferiori a 30 ng/ml. I soggetti assegnati al placebo non hanno invece mostrato alcun effetto sul rischio di diabete, anche quando i livelli sierici di 25(OH)D erano ottimali (70).

Una meta-analisi condotta su 4.896 soggetti ha mostrato che la supplementazione di vitamina D riduce il rischio di T2D nei pazienti con prediabete e aumenta il tasso di reversione del prediabete verso una condizione di normoglicemia

CONCLUSIONI

Nonostante un forte background preclinico ed epidemiologico, i dati degli studi clinici randomizzati condotti finora non hanno dimostrato un ruolo protettivo della vitamina D rispetto al declino funzionale delle beta-cellule. Nel T1D sembrerebbe però esserci una possibilità in termini di prevenzione della malattia, condizione che richiederebbe la somministrazione precoce di vitamina D durante l'arco della vita se non addirittura durante il periodo gestazionale. Sia nel caso del T1D che del T2D, gli studi sono fortemente eterogenei sia in termini di disegno, durata, tipologia di vitamina D somministrata che di partecipanti. Non vi è dubbio che la vitamina D sia di vitale importanza per la salute ossea tuttavia gli studi condotti finora non hanno fornito prove sufficienti a sostegno del ruolo protettivo della vitamina D nel diabete autoimmune, la resistenza insulinica o il diabete manifesto. Una risposta definitiva all'ipotesi che la carenza di vitamina D contribuisca alla patogenesi del T2D in modo da definire il suo possibile ruolo nella prevenzione o nella terapia potrà essere fornita da grandi studi randomizzati in corso.

Una risposta definitiva all'ipotesi che la carenza di vitamina D contribuisca alla patogenesi del T2D in modo da definire il suo possibile ruolo nella prevenzione o nella terapia potrà essere fornita da grandi studi randomizzati in corso

BIBLIOGRAFIA

1. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. *Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review*. European Journal of Clinical Nutrition 2011; 65: 1005–15.
2. Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, Karvonen M. *Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide*. Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association 2009; 26: 673–8.
3. Holick MF. *Vitamin D Deficiency*. New England Journal of Medicine 2007; 357: 266–81.
4. Penna G, Adorini L. *1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation*. Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950) 2000; 164: 2405–11.
5. Casteels KM, Mathieu C, Waer M et al. *Prevention of Type I Diabetes in Nonobese Diabetic Mice by Late Intervention with Nonhypercalcemic Analogs of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in Combination with a Short Induction Course of Cyclosporin A**. Endocrinology 1998; 139: 95–102.
6. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. *Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3*. Diabetologia 1994; 37: 552–8.
7. Zella JB, McCary LC, DeLuca HF. *Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus*. Archives of Biochemistry and Biophysics 2003; 417: 77–80.
8. Littorin B, Blom P, Schölin A et al. *Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS)*. Diabetologia 2006; 49: 2847–52.
9. Pozzilli P, Manfrini S, Crinò A et al. *Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes*. Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme 2005; 37: 680–3.
10. *Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus*. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Diabetologia 1999; 42: 51–4.
11. Ahadi M, Tabatabaeiyan M, Moazzami K. *Association between environmental factors and risk of type 1 diabetes — a case-control study*. Endokrynologia Polska 2011; 62: 134–7.
12. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. *Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study*. Lancet (London, England) 2001; 358: 1500–3.
13. Simpson M, Brady H, Yin X et al. *No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY)*. Diabetologia 2011; 54: 2779–88.
14. Stene LC, Joner G, *Norwegian Childhood Diabetes Study Group*. *Use of cod liver oil during the first year of li-*

fe is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. The American Journal of Clinical Nutrition 2003; 78: 1128–34.
15. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. *Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring*. Diabetologia 2000; 43: 1093–8.
16. Tenconi MT, Devoti G, Comelli M et al. *Major childhood infectious diseases and other determinants associated with type 1 diabetes: a case-control study*. Acta Diabetologica 2007; 44: 14–9.
17. Visalli N, Sebastiani L, Adorisio E et al. *Environmental risk factors for type 1 diabetes in Rome and province*. Archives of Disease in Childhood 2003; 88: 695–8.
18. Dong J-Y, Zhang W-G, Chen JJ, Zhang Z-L, Han S-F, Qin L-Q. *Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies*. Nutrients 2013; 5: 3551–62.
19. Bock G, Prietl B, Mader JK et al. *The effect of vitamin D supplementation on peripheral regulatory T cells and cell function in healthy humans: a randomized controlled trial*. Diabetes/Metabolism Research and Reviews 2011; 27: 942–5.
20. Gabbay MAL, Sato MN, Finazzo C, Duarte AJS, Dib SA. *Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual -cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus*. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 2012; 166: 601–7.
21. Treiber G, Prietl B, Fröhlich-Reiterer E et al. *Cholecalciferol supplementation improves suppressive capacity of regulatory T-cells in young patients with new-onset type 1 diabetes mellitus - A randomized clinical trial.* Clinical Immunology (Orlando, Fla.) 2015; 161: 217–24.
22. Bizzarri C, Pitocco D, Napoli N et al. *No protective effect of calcitriol on beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: the IMDIAB XIII trial.* Diabetes Care 2010; 33: 1962–3.
23. Napoli N, Strollo R, Pitocco D et al. *Effect of Calcitriol on Bone Turnover and Osteocalcin in Recent-Onset Type 1 Diabetes*. PLOS ONE 2013; 8: e56488.
24. Ataie-Jafari A, Loke S-C, Rahmat AB et al. *A randomized placebo-controlled trial of alphacalcidol on the preservation of beta cell function in children with recent onset type 1 diabetes.* Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland) 2013; 32: 911–7.
25. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD et al. *Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. Nature Reviews*. Endocrinology 2017; 13: 208–19.
26. Cade C, Norman AW. *Rapid normalization/stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat*. Endocrinology 1987; 120: 1490–7.
27. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. *Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor.* FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology 2003; 17: 509–11.
28. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L et al. *Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice.* Endocrine Reviews 2008; 29: 726–76.
29. Maestro B, Campión J, Dávila N, Calle C. *Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. Endocrine* Journal 2000; 47: 383–91.
30. Maestro B, Molero S, Bajo S, Dávila N, Calle C. *Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3)*. Cell Biochemistry and Function 2002; 20: 227–32.
31. Bland R, Markovic D, Hills CE et al. *Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets*. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2004; 89–90: 121–5.
32. Reusch JE, Begum N, Sussman KE, Draznin B. *Regulation of GLUT-4 phosphorylation by intracellular calcium in adipocytes*. Endocrinology 1991; 129: 3269–73.
33. Wright DC, Hucker KA, Holloszy JO, Han DH. *Ca2+ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions*. Diabetes 2004; 53: 330–5.
34. Draznin B. Cytosolic calcium and insulin resistance. *American Journal of Kidney Diseases:* The Official Journal of the National Kidney Foundation 1993; 21: 32–8.
35. Beilfuss J, Berg V, Sneve M, Jorde R, Kamycheva E. *Effects of a 1-year supplementation with cholecalciferol on interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in overweight and obese subjects*. Cytokine 2012; 60: 870–4.
36. Grimnes G, Figenschau Y, Almås B, Jorde R. *Vitamin D, insulin secretion, sensitivity, and lipids: results from a case-control study and a randomized controlled trial using hyperglycemic clamp technique*. Diabetes 2011; 60: 2748–57.
37. Muldoney S, Lucey AJ, Hill TR et al. *Incremental cholecalciferol supplementation up to 15 g/d throughout winter at 51-55° N has no effect on biomarkers of cardiovascular risk in healthy young and older adults.* The Journal of Nutrition 2012; 142: 1519–25.
38. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. *Glucose tolerance and vitamin D: effects of treating vitamin D deficiency.* Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 2008; 24: 950–6.
39. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. *The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients.* International Journal of Clinical Practice 2003; 57: 258–61.
40. Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men.* Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association 2009; 26: 19–27.
41. Nazarian S, Peter JVS, Boston RC, Jones SA, Mariash CN. *Vitamin D3 supplementation improves insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose.* Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine 2011; 158: 276–81.
42. Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. *Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial.* The British Journal of Nutrition 2010; 103: 549–55.
43. Christakos S, Liu Y. *Biological actions and mechanism of action of calbindin in the process of apoptosis*. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2004; 89–90: 401–4.
44. Salum E, Kals J, Kampus P et al. *Vitamin D reduces deposition of advanced glycation end-products in the aortic wall and systemic oxidative stress in diabetic rats.* Diabetes Research and Clinical Practice 2013; 100: 243–9.
45. Mark AB, Poulsen MW, Andersen S et al. *Consumption of a diet low in advanced glycation end products for 4 weeks improves insulin sensitivity in overweight women.* Diabetes Care 2014; 37: 88–95.
46. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. *Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000.* Diabetes 2008; 57: 2619–25.
47. Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R et al. *Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes*. Diabetes Care 2010; 33: 1379–81.
48. Maki KC, Fulgoni VL, Keast DR, Rains TM, Park KM, Rubin MR. *Vitamin D intake and status are associated with lower prevalence of metabolic syndrome in U.S. adults:*

National Health and Nutrition Examination Surveys 2003-2006. Metabolic Syndrome and Related Disorders 2012; 10: 363–72.
49. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. *Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction*. The American Journal of Clinical Nutrition 2004; 79: 820–5.
50. Gannagé-Yared M-H, Chedid R, Khalife S, Azzi E, Zoghbi F, Halaby G. *Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population*. European Journal of Endocrinology 2009; 160: 965–71.
51. Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. *Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus*. Diabetes Research and Clinical Practice 1995; 27: 181–8.
52. Olson ML, Maalouf NM, Oden JD, White PC, Hutchison MR. *Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012; 97: 279–85.
53. Parikh S, Guo D-H, Pollock NK et al. *Circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations are correlated with cardiometabolic risk among American black and white adolescents living in a year-round sunny climate*. Diabetes Care 2012; 35: 1133–8.
54. Kayaniyil S, Retnakaran R, Harris SB et al. *Prospective associations of vitamin D with -cell function and glycemia: the PROspective Metabolism and ISlet cell Evaluation (PROMISE) cohort study.* Diabetes 2011; 60: 2947–53.
55. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. *Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis*. Clinical Chemistry 2013; 59: 381–91.
56. Song Y, Wang L, Pittas AG et al. *Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies.* Diabetes Care 2013; 36: 1422–8.
57. Barchetta I, Del Ben M, Angelico F et al. *No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* BMC medicine 2016; 14: 92.
58. Sadiya A, Ahmed SM, Carlsson M et al. *Vitamin D supplementation in obese type 2 diabetes subjects in Ajman, UAE: a randomized controlled double-blinded clinical trial*. European Journal of Clinical Nutrition 2015; 69: 707–11.
59. Wagner H, Alvarsson M, Mannheimer B, Degerblad M, Östenson C-G. *No Effect of High-Dose Vitamin D Treatment on -Cell Function, Insulin Sensitivity, or Glucose Homeostasis in Subjects With Abnormal Glucose Tolerance: A Randomized Clinical Trial.* Diabetes Care 2016; 39: 345–52.
60. Kampmann U, Mosekilde L, Juhl C et al. *Effects of 12 weeks high dose vitamin D3 treatment on insulin sensitivity, beta cell function, and metabolic markers in patients with type 2 diabetes and vitamin D insufficiency - a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.* Metabolism: Clinical and Experimental 2014; 63: 1115–24.
61. Davidson MB, Duran P, Lee ML, Friedman TC. *High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis* D. Diabetes Care 2013; 36: 260–6.
62. Oosterwerff MM, Meijnen R, Schoor NMV et al. *Effect of vitamin D supplementation on physical performance and activity in non-western immigrants.* Endocrine Connections 2014; 3: 224–32.
63. Salehpour A, Shidfar F, Hosseinpanah F, Vafa M, Razaghi M, Amiri F. *Does vitamin D3 supplementation improve glucose homeostasis in overweight or obese women? A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial.* Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association 2013; 30: 1477–81.
64. Tuomainen T-P, Virtanen JK, Voutilainen S et al. *Glucose Metabolism Effects of Vitamin D in Prediabetes: The VitDmet Randomized Placebo-Controlled Supplementation Study.* Journal of Diabetes Research 2015; 2015: 672653.
65. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. *Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial.* The American Journal of Clinical Nutrition 2011; 94: 486–94.
66. Zhang Y, Tan H, Tang J et al. *Effects of Vitamin D Supplementation on Prevention of Type 2 Diabetes in Patients With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis.* Diabetes Care 2020; 43: 1650–8.
67. Pramono A, Jocken JWE, Blaak EE, van Baak MA. *The Effect of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity: A Systematic Review and Meta-analysis*. Diabetes Care 2020; 43: 1659–69.
68. Barbarawi M, Zayed Y, Barbarawi O et al. *Effect of Vitamin D Supplementation on the Incidence of Diabetes Mellitus.* The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2020; 105.
69. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P et al. *Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes.* New England Journal of Medicine 2019; 381: 520–30.
70. Dawson-Hughes B, Staten MA, Knowler WC, Nelson J, Vickery EM, LeBlanc ES, Neff LM, Park J, Pittas AG; D2d Research Group. *Intratrial Exposure to Vitamin D and New-Onset Diabetes Among Adults With Prediabetes: A Secondary Analysis From the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study*. Diabetes Care. 2020 Dec;43(12):2916-2922

LA VITAMINA D E LE GRANDI SINDROMI GERIATRICHE: FOCUS SULLA DEMENZA

Andrea Giusti
SSD Malattie Metaboliche Ossee e Prevenzione delle Fratture nell'Anziano, Dipartimento delle Specialità Mediche, ASL3, Genova

Numerose evidenze scientifiche suggeriscono come la vitamina D giochi un ruolo nella fisiologia del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico, e come una sua deficienza possa essere potenzialmente coinvolta nella patogenesi di alcune malattie neuro-degenerative (1-3).
Il recettore della vitamina D (VDR) è distribuito in maniera ubiquitaria nel SNC e periferico sia nei ratti/criceti che nell'uomo (1). Il VDR è infatti espresso a livello dei neuroni e delle cellule gliali di numerose aree del sistema nervoso, tra cui la corteccia (es. temporale, frontale, parietale), il cervelletto, il midollo spinale e i nuclei della base (1). All'interno del SNC è stata anche identificata l'attività della 25-idrossilasi e della 1-α-idrossilasi, indicative di una azione paracrina di 1,25(OH)2D (1-3). Infine, metaboliti della vitamina D sono stati identificati nel fluido cerebro-spinale (1-3).
Sulla base di queste ed altre evidenze, è stato ipotizzato che la vitamina D possa esercitare numerose azioni a livello del SNC e periferico, sintetizzabili in quattro effetti principali: supporto neurotrofico, neurotrasmissione, neuroprotezione, e neuroplasticità (1-3).
La vitamina D eserciterebbe funzioni trofiche correlate con la differenziazione, la maturazione e la crescita neuronale, attraverso per esempio la stimolazione della sintesi di fattori neurotrofici quali il *nerve growth factor* (NGF), il *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF), o la *neurotrophin 3* (NT-3) (1-3). A supporto di questa ipotesi, alcuni studi morfologici condotti in anziani sani o affetti da vario grado di deterioramento cognitivo hanno dimostrato una correlazione tra stato vitaminico D e/o la deficienza di vitamina D e il volume della sostanza grigia e dell'ippocampo (4,5). La vitamina D e i suoi metaboliti sembrerebbero in grado di mediare anche la sintesi di una varietà di neurotrasmettitori, tra cui l'acetilcolina, le catecolamine, la serotonina e la dopamina (1).
L'effetto neuroprotettivo della vitamina D è stato oggetto di numerosi studi sperimentali condotti su modelli animali, dove la somministrazione di vitamina D o dei suoi metaboliti ha dimostrato di esercitare un effetto protettivo sui neuroni attraverso una riduzione del danno cellulare e della neurotossicità di alcune sostanze (1,6,7).In uno studio in vitro, condotto su colture di cellule neuronali corticali, Annweiler C. e collaboratori hanno dimostrato come la combinazione di memantina (farmaco utilizzato nel trattamento del deterioramento cognitivo) e vitamina D (ma anche la sola vitamina D) fosse in grado di attenuare e prevenire la degenerazione assonale prodotta dalla beta-amiloide e dal glutammato (6). I meccanismi alla base di questo effetto neuroprotettivo della vitamina D sono solo in parte noti e tuttora oggetto di discussione (es. regolazione flussi di calcio, effetto anti-infiammatorio, azione anti-ossidante) (7).
La vitamina D sembrerebbe essere in grado di influenzare la neuroplasticità attraverso la regolazione di geni aventi un impatto rilevante sullo sviluppo neuronale e su numerose funzioni neuronali (probabilmente già durante la gravidanza) (1-8).Una deficienza di vitamina D per esempio sembrerebbe in grado di alterare il profilo trascrizionale di geni coinvolti nel mantenimento del citoscheletro, nella funzione mitocondriale, nella plasticità neuronale e nella proliferazione e crescita cellulare (1).
I dati epidemiologici relativi alla relazione tra stato vitaminico D e malattie neurodegenerative, in particolare la demenza, sembrano supportare pienamente e senza dubbi le evidenze descritte. Una recente *overview* (Tabella 1) ha analizzato i risultati dei principali studi di revisione o meta-analisi relativi alla relazione tra lo stato vitaminico D e il rischio di demenza e malattia di Alzheimer (AD) (3). Sebbene i risultati dei differenti sudi analizzati non fossero sempre

TABELLA 1. META-ANALISI DEGLI STUDI DI COORTE CHE HANNO INVESTIGATO LA RELAZIONE TRA STATO VITAMINICO D (DEFINITO DALLA CONCENTRAZIONE SIERICA DELLA 25(OH)D) E DECLINO COGNITIVO (MODIFICATO DA MARETZKE F ET AL.3)

Referenza	Studi inclusi	N° pazienti (età)	Cut-off 25(OH)D (nmol/l)	Outcome	Risultati principali (Intervallo Confidenza 95%)
Chen (2018)	10 prospettici	28.640 (56-85 anni)	Alta vs Bassa concentrazione 25(OH)D	Demenza e AD	RR Demenza 0,72 (0,59-0,88) RR AD 0,78 (0,60-1,00)
Jayedy (2018)	7 prospettici + 1 retrospettivo	28.354 (≥18 anni)	Insufficienza: 25-50 Deficienza: <25	Demenza e AD	HR Demenza per deficienza 1,33 (1,08-1,58) HR AD per deficienza 1,31 (0,98-1,65)
Goodwill (2017)	14 prospettici	30.000 (≥18 anni)	Alta vs Bassa concentrazione 25(OH)D	Declino Cognitivo	OR Declino Cognitivo 1,14 (1,06-1,23)
Cao (2016)	3 prospettici	12.702 (≥20 anni)	Alta vs Bassa concentrazione 25(OH)D	Declino Cognitivo	RR Declino Cognitivo 1,52 (1,17-1,98)
Shen (2015)	2 prospettivi	8.086 (media 74 anni)	Deficienza: <50	Demenza e AD	OR Demenza 1,63 (1,09-2,16) OR AD 1,21 (1,01-1,40)
Annweiler (2013)	3 prospettivi	4.095 (media 75 anni)	Alta vs Bassa concentrazione 25(OH)D	Funzioni Esecutive	OR per Declino Incidente 1,25 (1,05-1,48)

facilmente interpretabili in relazione prevalentemente alla mancata standardizzazione delle valutazioni sierologiche e cliniche in esame, complessivamente due aspetti rilevanti sono emersi in maniera piuttosto omogenea: (3)

1. La relazione inversa esistente tra la concentrazione di 25(OH) D e il rischio di demenza o AD;
2. Un effetto dose-risposta tra la concentrazione di 25(OH)D e il rischio di demenza o AD.

Per esempio, Chen H. e collaboratori (9), hanno elaborato una meta-analisi di 10 studi di coorte, includendo circa 28.000 pazienti. Gli autori hanno identificato una correlazione inversa tra la 25(OH)D e il rischio di demenza [RR 0,72 comparando la categoria con la più alta concentrazione di 25(OH)D con la categoria con la più bassa concentrazione di 25(OH)D) e il rischio di AD [RR 0,78 comparando la categoria con la più alta concentrazione di 25(OH)D con la categoria con la più bassa concentrazione di 25(OH)D). Inoltre, analizzando l'effetto dose (concentrazione di 25(OH)D)- risposta, gli autori hanno anche dimostrato come il rischio di demenza o di AD diminuisse rispettivamente del 5% o del 7% per ogni incremento di 10 nmol/l della concentrazione della 25(OH)D (9).

In linea con quanto descritto da Chen H. e collaboratori, (9) uno studio longitudinale meno recente, (10) che ha considerato 1.658 anziani ambulatoriali che non presentavano (al momento dell'arruolamento) demenza, malattie cardiovascolari o cerebrovascolari, ha dimostrato un'incidenza di demenza e/o AD (durante un periodo di osservazione medio di 5,6 anni, range 0,1-8,4 anni) superiore nei soggetti con stato vitaminico D deficiente (<50 nmol/l) o severamente deficiente (<25 nmol/l) al momento dell'arruolamento rispetto ai soggetti considerati avere 25(OH)D nel range della sufficienza (10).

Altri studi hanno confermato questi rilievi, evidenziando risultati consistenti soprat-

tutto per valori di 25(OH)D inferiori a 25 nmol/l (deficienza severa di vitamina D) (3). Per valori superiori a tale cut-off (es. compresi tra 25 nmol/l e 50 nmol/l) i risultati in favore della 25(OH)D sembrerebbero meno omogenei e consistenti.

Alla luce dei dati sperimentali e di quelli derivanti dagli studi epidemiologici viene spontaneo ipotizzare un ruolo, ovviamente non di primo piano, della supplementazione con colecalciferolo nella prevenzione delle malattie neurodegenerative e in particolare della demenza (3). Gli studi randomizzati e controllati, quelli osservazionali pre-post e le loro meta-analisi non hanno tuttavia dimostrato un effetto significativo della supplementazione con colecalciferolo sui parametri cognitivi. In generale questi studi erano estremamente eterogenei sia in termini di disegno sia in termini di dosi di colecalciferolo somministrate (da 400 UI al giorno fino a 5.000 UI al giorno, ed anche boli da 600.000 UI). Inoltre, la durata della supplementazione era piuttosto breve nella maggior parte degli studi e la numerosità dei pazienti generalmente ridotta. In considerazione delle suddette limitazioni, sebbene al momento non esistano evidenze solide in supporto di un effetto preventivo o comunque benefico della supplementazione con colecalciferolo nella demenza e nella AD, non si può escludere completamente tale potenziale beneficio, e studi randomizzati e controllati disegnati *ad hoc* saranno necessari nel futuro per chiarire il potenziale della supplementazione con colecalciferolo nelle malattie neurodegenerative, ed in particolare nella demenza.

In conclusione, un'ultima considerazione merita di essere enfatizzata: i pazienti anziani sono quelli a maggior rischio di deterioramento cognitivo/demenza, e ugualmente sono la popolazione con la più alta prevalenza di ipovitaminosi D; pertanto, questa categoria di pazienti fragili sono meritevoli sempre e comunque di essere trattati con colecalciferolo in considerazione del suo basso costo, della totale sicurezza e tollerabilità, e della grande efficacia nella prevenzione delle cadute e delle fratture.

BIBLIOGRAFIA

1. DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, Ramagopalan SV, Ebers GC. *Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease*. Neuropathol Appl Neurobiol. 2013 Aug;39(5):458-84.
2. Bivona G, Agnello L, Bellia C, Iacolino G, Scazzone C, Lo Sasso B, Ciaccio M. *Non-Skeletal Activities of Vitamin D: From Physiology to Brain Pathology*. Medicina (Kaunas). 2019 Jul 5;55(7):341.
3. Maretzke F, Bechthold A, Egert S, Ernst JB, Melo van Lent D, Pilz S, Reichrath J, Stangl GI, Stehle P, Volkert D, Wagner M, Waizenegger J, Zittermann A, Linseisen J. *Role of Vitamin D in Preventing and Treating Selected Extraskeletal Diseases-An Umbrella Review*. Nutrients. 2020 Mar 31;12(4):969.
4. Ali P, Labriffe M, Navasiolava N, Custaud MA, Dinomais M, Annweiler C; SAM group. V*itamin D concentration and focal brain atrophy in older adults: a voxel-based morphometric study*. Ann Clin Transl Neurol. 2020 Apr;7(4):554-558.
5. Al-Amin M, Bradford D, Sullivan RKP, Kurniawan ND, Moon Y, Han SH, Zalesky A, Burne THJ. *Vitamin D deficiency is associated with reduced hippocampal volume and disrupted structural connectivity in patients with mild cognitive impairment*. Hum Brain Mapp. 2019 Feb 1;40(2):394-406.
6. Annweiler C, Brugg B, Peyrin JM, Bartha R, Beauchet O. *Combination of memantine and vitamin D prevents axon degeneration induced by amyloid-beta and glutamate*. Neurobiol Aging. 2014 Feb;35(2):331-5.
7. Annweiler C, Dursun E, Féron F, Gezen-Ak D, Kalueff AV, Littlejohns T, Llewellyn DJ, Millet P, Scott T, Tucker KL, Yilmazer S, Beauchet O. "*Vitamin D and cognition in older adults": updated international recommendations*. J Intern Med. 2015 Jan;277(1):45-57.
8. Levenson CW, Figueirôa SM. *Gestational vitamin D deficiency: long-term effects on the brain*. Nutr Rev. 2008 Dec;66(12):726-9.
9. Chen H, Xue W, Li J, Fu K, Shi H, Zhang B, Teng W, Tian L. *25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Dose-Response Meta- Analysis*. Front Aging Neurosci. 2018 Nov 9;10:368.
10. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PH, Fried L, Kestenbaum BR, Kuller LH, Langa KM, Lopez OL, Kos K, Soni M, Llewellyn DJ. *Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease*. Neurology. 2014 Sep 2;83(10):920-8.

IL RUOLO DELLA VITAMINA D SUL SISTEMA IMMUNE

Francesco Bertoldo
Medicina d'urgenza
Dipartimento di Medicina,
Università di Verona

INTRODUZIONE

Vi è un forte razionale biologico e una comprovata associazione tra bassi livelli di 25(OH)D o 1,25(OH)2D3 e la patogenesi di un'ampia varietà di malattie infettive e autoimmuni. I dati degli studi clinici pubblicati hanno inoltre evidenziato il potenziale effetto della supplementazione con vitamina D nella prevenzione soprattutto delle infezioni respiratorie acute attraverso la modulazione della risposta immunitaria innata e l'incremento della produzione di anticorpi dopo la vaccinazione. Verrà quindi di seguito fatta una rassegna delle evidenze sul razionale biologico e i meccanismi patogenetici che legano la vitamina D a diverse condizioni cliniche, e le evidenze attuali del suo utilizzo nella pratica clinica.

RAZIONALE ATTIVITÀ IMMUNOMODULANTE DELLA VITAMINA D

Nell'uomo, la principale fonte di vitamina D è derivata dalla sintesi cutanea con una piccola percentuale proveniente da fonti alimentari. Per diventare biologicamente attiva, la vitamina D subisce conversioni enzimatiche seriali attraverso l'idrossilazione per convertirsi inizialmente a 25(OH)D, e poi, principalmente nei reni, grazie all'enzima 1α-idrossilasi (CYP27B1), nella forma attiva 1α,25-di-idrossivitamina D3 (1,25(OH)2D3). La vitamina D svolge un ruolo fondamentale nell'omeostasi del calcio e nel metabolismo osseo attraverso il legame con il recettore della vitamina D (VDR) per regolare l'espressione dei geni a valle della vitamina D (1). Tra le attività pleiotropiche della vitamina D vi è anche quella di modulare la risposta immunitaria attraverso molteplici vie.

La vitamina D protegge dagli agenti patogeni esercitando importanti funzioni regolatrici sia sull'immunità innata che su quella adattiva. Si sono progressivamente accumulate evidenze che dimostrano che la sintesi extra-renale di 1,25(OH)2D3 è fondamentale per la funzione immunomodulatoria della vitamina D localmente nei tessuti con un meccanismo paracrino/autocrino (2). Infatti nella maggior parte delle cellule immunitarie, compresi i macrofagi, le cellule dendritiche e i linfociti B e T attivati, è stata trovata sia l'espressione di CYP27B1 che il recettore VDR (2). Vi è evidenza come la vitamina D contribuisca all'attivazione delle cellule natural killer (NK), cellule immunitarie effettrici innate. Evidenze sperimentali suggeriscono che la diminuzione del calcitriolo sierico potrebbe contribuire alla diminuzione dell'attività NK nei pazienti con malattie croniche e che la supplementazione con vitamina D potrebbe aumentare significativamente la citotossicità e l'esocitosi delle cellule NK (3). La vitamina D attraverso il legame con VDR/RXR si lega alla regione promotore della catelicidina, un peptide antimicrobico espresso dai monociti, cellule B, cellule NK, cellule epiteliali, e nei linfociti T-γδ e rilasciato anche da cellule epiteliali respiratorie per una prima linea di difesa contro vari agenti patogeni (4). Allo stesso modo la vitamina D è in grado di indurre l'espressione di β-defensine che potrebbero attivare la chemiotassi (5). La vitamina D attiva la differenziazione dei monociti in macrofagi, attiva le vie di segnalazione PI3K per l'attivazione della via ossidativa di ROS di derivazione monocitica e macrofagica, con una importante azione antivirale oltre ad attivare l'autofagia (6,7). Inoltre, la vitamina D modula negativamente l'espressione di PRR (recettori dell'immunità innata, proteine espresse dalle cellule del sistema immunitario innato come cellule dendritiche, macrofagi, monociti, neutrofili ma anche altre cellule come le cellule endoteliali) tra cui TLR2 e TLR4. Questa riduzione dell'espressione e conseguente riduzione della segnalazione mediata da Pamps (patterns molecolari associati ai pa-

togeni, espressi da microbi patogeni) è necessaria per attenuare l'eccessiva infiammazione causata dalla nostra immunità innata in occasione di infezioni (8,9). La vitamina D dimostra un impatto molto potente sulla funzione di presentazione dell'antigene da parte delle cellule dendritiche, inibendo la loro differenziazione, maturazione e la presentazione stessa dell'antigene e riducendo l'espressione di molecole specifiche come MHC di classe II, Cd1a, molecole co-stimolanti, tra cui CD40, CD80 e CD86 e molecole chemiotattiche come CCL4 e CCL19 (10). L'espressione delle MHC inoltre modula negativamente l'attivazione delle cellule T. Inoltre, il trattamento con vitamina D comporta anche una diminuzione della produzione di IL-12 e IL-23 da parte delle cellule dendritiche che determina una switch dell'asse immunitario dal fenotipo Th1 al fenotipo Th2 (11). La vitamina D promuove lo sviluppo delle cellule regolatrici T (Treg), modula la risposta dei T-helper (Th, CD4 +) in reazione ad agenti patogeni e riduce il rilascio di citochine pro-infiammatorie (12). La vitamina D ha anche mostrato effetti diretti sul destino delle cellule T e B modulandone direttamente la proliferazione e il profilo di espressione di citochine inibendo ad esempio le citochine IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-17 e IL-21 e regolando la secrezione delle citochine IL 4, IL-5 e IL-10 (12-14). Di particolare interesse uno studio in cui sia tocilizumab che la vitamina D potrebbero controllare la tempesta di citochine a seguito dell'infezione da Covid-19, modulando i livelli di IL-6 (15). Infine, 1,25(OH)2D impatta sull'attivazione delle cellule B, la differenziazione in plasmacellule e la produzione di anticorpi. In particolare, sopprime la differenziazione tra cellule B mature a cellule B di memoria, riducendo anche la produzione di immunoglobuline compresi gli autoanticorpi (16,17). Come osservato per le cellule dendritiche, la vitamina D è in grado di sopprimere l'espressione della molecola co-stimolante CD86 nelle cellule B interferendo quindi con l'attivazione delle cellule T (18). Durante lo stato di quiescenza, l'espressione VDR da parte delle cellule T e B è molto bassa; tuttavia, dopo l'attivazione e la proliferazione, si osserva una significativa *upregulation* dell'espressione VDR nei linfociti T e B, permettendo la regolazione di quasi 500 geni reattivi alla vitamina D che influenzano la differenziazione e la proliferazione di queste cellule (16,17). Questo controllo sulla funzione delle cellule B è clinicamente rilevante nelle malattie autoimmuni in quanto le cellule B attraverso gli autoanticorpi svolgono un ruolo cruciale nella fisiopatologia dell'autoimmunità.
Sono stati individuati diversi meccanismi specifici attraverso cui la vitamina D esplica potenziali azioni antivirali come l'induzione di linfociti T CD8+ (EBV e influenza), l'induzione di iperespressione di catelicidina (EBV, influenza e HIV), il blocco della replicazione virale (influenza, HIV, HCV), l'induzione di autofagia e apoptosi (EBV, influenza, HIV, rotavirus) ed infine la soppressione di recettori come TLR2, TLR7 e TLR9 (nella Dengue) (19-26).

VITAMINA D E AUTOIMMUNITÀ

Vi sono diverse patologie in cui vi è una forte associazione tra vitamina D e autoimmunità.
La sclerosi multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa autoimmune mediata da cellule T organo-specifiche. La patologia neurologica è dovuta alla formazione di lesioni focali nel sistema nervoso centrale (SNC) con conseguente demielinizzazione, perdita di oligodendrociti, e danno assonale (27). I pazienti con SM hanno livelli sierici di 25(OH)D inferiori rispetto ai soggetti sani, associati ad un aumento dei linfociti T auto-reattivi nel SNC. La vitamina D sembra avere un effetto importante in ter-

mini di aumento della suscettibilità alla sclerosi multipla nelle donne rispetto agli uomini (28). Nel modello animale di encefalite autoimmune la somministrazione di 1,25(OH)2D ha inibito l'induzione di encefalite autoimmune sperimentale nei topi di sesso femminile riducendo la demielinizzazione, aumentando la produzione di IL-4, IL-10 e TGF-β, e riducendo la produzione di IFN-γ, IL-6, TNF-α e IL-17. Si è indotto così uno spostamento da un fenotipo Th1 e Th17 a fenotipi Th2 e Treg (29). Ad oggi, i risultati di studi clinici riguardanti l'integrazione della vitamina D, da sola o in concomitanza con altri farmaci, nei pazienti affetti da sclerosi multipla sono controversi: alcuni dimostrano una riduzione delle ricadute e un miglioramento dei marcatori di infiammazione e della RMN mentre altri studi non mostrano alcun beneficio sui risultati della malattia (30). Tutti gli studi di cui sopra in realtà sono sottodimensionati e sarebbero necessari ampi RCT.

I pazienti con **artrite reumatoide (AR)** mostrano livelli sierici basali di 25(OH)D inferiori ai controlli sani, e una correlazione negativa tra la 25(OH)D sierica e l'attività della malattia è stata rivelata in molteplici studi (31-33). Diversi studi su modelli animali e sugli esseri umani supportano un ruolo per la vitamina D nello sviluppo e nella gravità dell'AR. Un ruolo chiave nella patogenesi dell'AR è svolto dalle cellule Th1 e Th17, che contribuiscono a mantenere uno stato infiammatorio cronico a livello della sinovia articolare (34). Nei modelli animali di AR, i livelli di vitamina D sono stati associati ad una riduzione della progressione della gravità della malattia, attraverso la riduzione degli anticorpi anti-collagene di tipo II (che sono associati con infiammazione, particolarmente all'inizio dell'AR) e la switch della differenziazione di CD4+ da un fenotipo Th1-Th17 ad uno Treg (35-38). In accordo con gli studi in vivo, gli studi in vitro effettuati nelle cellule immunitarie umane suggeriscono un ruolo protettivo per la vitamina D in AR. In macrofagi di pazienti con AR l'1,25(OH)2D riduce la produzione di citochine infiammatorie (TNF-α, IL-1α, IL-1β e IL-6) e del RANKL, una molecola che induce il riassorbimento osseo osteoclastico (39). Tutti i dati di cui sopra suggeriscono un ruolo per la vitamina D nella prevenzione e nella gestione clinica di AR. Tuttavia, gli studi disponibili sull'effetto della supplementazione con vitamina D dei pazienti con AR non sono conclusivi, con risultati contrastanti sul rischio di malattia e sul controllo della stessa (40-42).

Nel lupus eritematoso sistemico (LES) la carenza di vitamina D sembra sia più comune che nei soggetti sani per diversi fattori, come la ridotta esposizione al sole per la fotosensibilità dei pazienti LES e l'insufficienza renale (43). Inoltre, diversi polimorfismi del gene VDR sono stati associati a un rischio più elevato di LES (44). Come per altre malattie autoimmuni, anche per il LES è stato suggerito un ruolo per la vitamina D (43,45,46). Nei modelli animali è stato osservato un effetto protettivo della vitamina D sull'insorgenza e sulla progressione della malattia. In particolare, 1,25(OH)2D3 migliora le cellule Treg, riduce le cellule Th1, Th2, Th17 e la produzione di autoanticorpi (47-50). Bassi livelli circolanti di vitamina D sono stati associati all'attività del LES e a complicazioni come la fatigue, rischio cardiovascolare e alterazione cognitiva (43,45,46,51). Un ruolo benefico della vitamina D nel LES è supportato da studi in vitro su cellule mononucleate del sangue periferico di pazienti affetti da LES trattati con questo ormone che mostrano una riduzione della produzione di anticorpi anti-DNA e un'inibizione della differenziazione e maturazione delle cellule dendritiche (52-54). Tuttavia l'evidenza sugli effetti immunomodulatori legati alla supplementazione con vitamina D nei pazienti affetti da LES non è ancora così forte (55)

Vi sono molti studi finalizzati a dimostrare gli effetti della vitamina D e della sua supplementazione in corso di infezioni virali

VITAMINA D E EFFETTI ANTIVIRALI

Vi sono molti studi finalizzati a dimostrare gli effetti della vitamina D e della sua supplementazione in corso di infezioni virali. **Il rinovirus umano (HRV)** è la causa più comune di infezione del tratto respiratorio superiore, che, a sua volta, è l'infezione acuta più frequente nel mondo industrializzato (56). L'infezione da HRV comporta notevoli oneri economici in termini di visite mediche e assenteismo scolastico e lavorativo (57,58). Tuttavia, solo uno studio ha esaminato l'effetto della vitamina D sull'infezione da rinovirus. Schneider e coll. hanno trattato le cellule epiteliali bronchiali umane primarie (hBECs) con 25(OH)D o 1,25(OH)2D e successivamente hanno infettato le cellule con rinovirus 16 (RV-16) senza peraltro aver osservato effetti positivi sulla replicazione del RV-16. Tuttavia si è osservato un aumento dell'espressione delle chemochine pro-infiammatorie CXCL8 e CXCL10 che sono coinvolte nel reclutamento di cellule immunitarie come macrofagi, neutrofili, e cellule T al sito di infezione (59).

Il virus dell'influenza è la causa di una delle più comuni infezioni virali del tratto respiratorio. L'influenza può essere letale per gli anziani, gli adulti con comorbidità e gli adulti obesi (60). Uno degli approcci per prevenire la morbilità e la mortalità da influenza è la vaccinazione. Tuttavia il successo è del 60% in funzione del ceppo influenzale. Precedenti lavori su adulti affetti da virus influenzali hanno dimostrato che essi presentano una maggiore incidenza di ipovitaminosi D. Uno studio osservazionale effettuato tra il 1980 e il 2000 in Norvegia ha rilevato che la mortalità correlata all'influenza durante la stagione più fredda era associata all'ipovitaminosi D (61). Da uno studio su bambini in età scolastica è emerso che, nel gruppo placebo, il numero di bambini infetti (18,6%) era quasi il doppio rispetto al gruppo supplementato con vitamina D (10,8%) (62). Tuttavia i risultati sono contrastanti con numerosi studi negativi circa la correlazione tra i livelli di vitamina D e la prevenzione delle infezioni da virus influenzale (63). Uno studio è stato effettuato su 1641 bambini affetti da infezione da influenza, dove 177 bambini hanno ricevuto supplementi di vitamina D (14.000 UI/settimana per otto mesi) e 209 bambini hanno ricevuto un placebo. In questo studio la vitamina D ha ridotto le infezioni virali respiratorie non influenzali ma non quelle da influenza. Nel 2018 una revisione sistematica sul ruolo della vitamina D e dell'influenza ha concluso che le prove degli effetti della vitamina D sul sistema immunitario suggeriscono che la vitamina D dovrebbe ridurre il rischio di influenza, ma che sono necessari ulteriori studi per valutare tale possibilità (64). Tuttavia sarebbe necessario un ampio studio sulla popolazione, in cui oltre all'integrazione della vitamina D siano anche documentati e correlati all'outcome i livelli sierici di 25(OH)D. Alcuni studi hanno anche esaminato l'effetto della vitamina D sull'efficacia dell'immunizza-

Bassi livelli circolanti di vitamina D sono stati associati all'attività del LES e a complicazioni come la fatigue, rischio cardiovascolare e alterazione cognitiva

zione contro i virus influenzali. Da uno studio condotto sull'efficacia dei vaccini in base ai livelli di vitamina D è emerso che normali livelli di vitamina D comportano una migliore risposta immunologica al vaccino (65). D'altra parte, alcuni studi hanno dimostrato che l'integrazione di vitamina D può ridurre l'efficacia di un vaccino. Uno studio condotto su 135 bambini vaccinati con vaccino vivo attenuato contro l'influenza (LAIV) o vaccino inattivato contro l'influenza (IIV) ha dimostrato che livelli più bassi di vitamina D hanno dimostrato una migliore risposta ai vaccini (66). Nell'insieme i dati sono contrastanti ed eterogeni spesso per i disegni degli studi stessi (diverse schedule di supplementazione, diversi livelli plasmatici basali e raggiunti con la supplementazione).

Studi soprattutto in vitro avrebbero indicato un effetto della vitamina D sul virus respiratorio sinciziale responsabile della bronchiolite neonatale. **Il virus respiratorio sinciziale (RSV)** è la principale causa di bronchiolite nei bambini di un anno, con quasi tutti i bambini che presentano prove sierologiche di infezione da virus entro l'età di 2-3 anni (67,68). Studi hanno dimostrato che basse concentrazioni di 25(OH)D nel plasma di sangue del cordone sono associate all'incidenza dell'RSV nel primo anno di vita (69). Inoltre, studi hanno dimostrato che i polimorfismi mononucleotidici nella proteina VDR possono essere associati a una predisposizione genetica per la bronchiolite RSV (69,70). Hansdottir e coll. hanno dimostrato che infettare le cellule epiteliali tracheobronchiali umane con RSV diminuisce Iκbα, a causa della degradazione indotta da RSV, mentre, trattando la cellula con 1,25(OH)2D prima dell'infezione RSV, aumenta l'espressione di Iκbα, inibitore di NF-κB. In colture di cellule epiteliali trachebronchiali in risposta all'infezione con RSV, l'1,25(OH)2D ha ridotto la produzione di importanti componenti antivirali (IFN-β, CXCL10, Mxa e ISG15), e la replicazione virale e il carico virale non sono aumentati. La vitamina D sembrerebbe in grado di diminuire la risposta infiammatoria all'infezione da RSV mantenendo lo stato antivirale e senza avere effetti negativi sul carico virale (24). Ciò suggerisce che la vitamina D svolge un ruolo potenziale nel ridurre l'immunopatologia, che è essenziale per ridurre la gravità della malattia e di conseguenza nel ridurre la morbilità e la mortalità da questa infezione comune anche se non è stato dimostrato clinicamente.

Studi soprattutto in vitro avrebbero indicato un effetto della vitamina D sul virus respiratorio sinciziale responsabile della bronchiolite neonatale

I pazienti affetti da **Sars-Cov-2** hanno mostrano febbre, tosse e dispnea. Tuttavia, soprattutto pazienti con comorbidità affetti da polmonite da Covid-19 evolvono nella sindrome da distress respiratorio, e all'insufficienza multi-organo con conseguente morte. Dopo l'infezione da Sars-Cov-2, le cellule polmonari attivano la risposta immunitaria innata contro i virus. I casi più gravi di Covid-19 mostrano una esuberante espressione di citochine pro-infiammatorie nell'ambiente circostante con conseguente reclutamento e stimolazione di cellule immunitarie, tra cui macrofagi, neutrofili e cellule natural killer (NK) (71,72). I dati clinici suggeriscono che la maggior parte delle morti di Covid-19 sono dovute ad un'iperespressione di varie citochine pro-infiammatorie, definita come tempesta citochinica o sindrome di rilascio di citochine (CRS), che sono responsabili di gravi danni alle cellule, ai tessuti e agli organi sani (73). Uno studio ha trovato un aumento della cellula Th17 e citochine infiammatorie (IL2, IL6, IL10, e IFN-γ) in gravi pazienti Covid-19 rispetto ai casi lievi (74). Numerosi studi hanno indicato che la carenza di vitamina D è associata alla tempesta di citochine e causa elevata morbilità e mortalità nei pazienti con Covid-19 (75,76). Da studi epidemiologici, le aree geografiche dove c'è una maggiore incidenza di Covid-19 si trovano a latitudini più elevate e hanno una bassa espo-

Le persone affette da malattie croniche, come il diabete mellito e le malattie cardiovascolari, gli obesi e gli anziani sono considerati un gruppo ad alto rischio di Covid-19 e, nella maggior parte dei casi, sono carenti di vitamina D

sizione alla luce solare. Ciò potrebbe correlare ai livelli più bassi di vitamina D, che potrebbero aumentare la suscettibilità a Covid-19 (77). È stato anche trovato che le persone definibili come ad alto rischio di malattia da Covid-19 presentano carenza di vitamina D. Le persone affette da malattie croniche, come il diabete mellito e le malattie cardiovascolari, gli obesi e gli anziani sono considerati un gruppo ad alto rischio di Covid-19 e, nella maggior parte dei casi, sono carenti di vitamina D (78). Da una recente meta-analisi di studi osservazionali emerge che, tra i soggetti con valori carenti di vitamina D, il rischio di infezione da Sars-Cov-2 era più elevato rispetto a quelli con valori nella norma (OR = 1,26; 95 % IC, 1,19-1,34; P < .01). La carenza di vitamina D è stata associata anche ad una maggiore gravità della malattia e mortalità rispetto ai pazienti non carenti (OR = 2,6; 95 % IC, 1,84-3,67; P < .01 e OR = 1,22; 95 % IC, 1,04-1,43; P < .01, rispettivamente) (79). Tuttavia, il meccanismo molecolare attraverso cui la vitamina D agisce nel sopprimere la tempesta di citochine e ridurre l'infezione virale non è stato ancora completamente chiarito. È stato proposto un meccanismo legato ad azioni non genomiche di 1,25(OH)2D3 nei polmoni infettati da Sars-Cov-2. Il legame di 1,25(OH)2D3 con VDR impedirebbe la traslocazione di Nfkb1 al nucleo dove avrebbe attivato la trascrizione di geni coinvolti nella risposta immune compresi TNFα, IL-6 e CXCL8. Di conseguenza, la trascrizione e l'espressione dei geni bersaglio Nfkb1 responsabili della tempesta di citochine sono soppressi. Un secondo meccanismo di azione della 1,25(OH)2D3 è quella di potenziare la via di segnalazione di Jak-STAT indotta da IFN-γ. Infatti l'1,25(OH)2D3 induce l'espressione di geni stimolati dall'interferone per la difesa antivirale attraverso l'attivazione del IFN-γ indotta via di segnale di Jak (80).

UN MODELLO CLINICO DI MODULAZIONE DELL'IMMUNITÀ (ADATTIVA) DELLA VITAMINA D: LA REAZIONE DI FASE ACUTA DA AMINOBISFOSFONATI

Un modello molto interessante per documentare l'effetto immunomodulante e di controllo sulla flogosi della vitamina D è quello della reazione di fase acuta (RFA) da aminobisfosfonati. Gli aminobisfosfonati (NBP) soprattutto se somministrati per via endovenosa possono indurre una RFA, caratterizzata essenzialmente da febbre, dolore muscolo-scheletrico e altri sintomi simil-influenzali, che possono richiedere un intervento con analgesici e antipiretici. Questi sintomi sono transitori e si verificano prevalentemente alla prima esposizione al farmaco nella maggior parte dei pazienti naïve (fino al 40-70% dei casi) e raramente con dosi successive (81). Questo evento avverso dei NBP sembra essere correlato all'accumulo di isopentilpirofosfato (IPP), il metabolita immediatamente a monte della farnesilpirofosfato (FPP) sintetasi nella via mevalonato nei monociti (82). IPP è noto per essere un ligando per la sottopopolazione più comune dei linfociti T-γδ nell'uomo, cellule T Vγ9vδ2 (83). Sebbene il meccanismo preciso con cui l'IPP viene rilasciato o «presentato» a queste cellule T-γδ rimanga sconosciuto, la loro attivazione provoca il rilascio di TNF-α, IL-6 e IFN-γ e quindi avvia la RFA. È stato anche dimostrato che la capacità degli NBP di attivare le cellule T Vγ9vδ2+ corrisponde strettamente alla loro capacità di inibire la sintetasi FPP (83) e che in vitro il cotrattamento con una statina (per prevenire l'accumulo di IPP) abolisce il potenziale stimolante di NBP sui linfociti T (84). Nonostante quest'ultima osservazione abbia sollevato l'intrigante possibilità che le statine potessero essere utilizzate per prevenire la RFA, ciò non è stato dimostrato da studi controllati con placebo in donne in postmenopausa con osteo-

porosi (85). Invece in un primo studio osservazionale di Bertoldo e coll. su 90 donne con osteoporosi postmenopausale trattate con acido zoledronico ha evidenziato una correlazione negativa tra i livelli circolanti di 25(OH)D e lo sviluppo di RFA, sui livelli di PCR e sulla febbre che si verificava con maggior prevalenza con livelli inferiori a 20 ng/ml di 25(OH)D. L'ipotesi era l'effetto immunomodulatore della vitamina D sulle cellule T-γδ e l'espressione di TNF-α, IL-6 e IFN-γ (86). Il dato è stato successivamente confermato da altri studi (87-89). In pazienti con morbo di Paget la prevalenza di RFA è aumentata progressivamente in relazione alla gravità della carenza di vitamina D, raggiungendo l'80% nei pazienti con livelli di 25(OH)D inferiori a 10 ng/ml (RR = 3,7; IC 95% 2,8-4,7, P < .0001) (90). In uno studio interventistico, l'integrazione della vitamina D ha impedito nella maggior parte dei casi la RFA, equivalente a una RR di 0,31 (95% IC 0,14-0,67; P < .005) per quanto riguarda i tassi di prevalenza della coorte osservativa (90).

VITAMINA D E INFEZIONI POLMONARI ACUTE

L'interesse per il potenziale ruolo della vitamina D nel ridurre il rischio di infezioni respiratorie acute (IRA) è aumentato dall'emergere della pandemia Covid-19. Ciò si fonda sul razionale che la vitamina D supporta le risposte immunitarie innate ai virus respiratori e sull'insieme di studi osservazionali che riportano associazioni indipendenti tra bassi livelli circolanti di 25(OH)D. Infine nell'ambito della patologia respiratoria in studi soprattutto in ambito di terapia intensiva è stato dimostrato un chiaro effetto positivo sugli outcome della supplementazione con vitamina D se som-

ministrata ad alte dosi (91).
È stata condotta recentemente una meta-analisi di studi randomizzati controllati finalizzata a definire la riduzione del rischio di IRA (non associata a Covid-19) ottenibile con supplementi di vitamina D. È stato analizzato se gli effetti della vitamina D sul rischio di IRA variavano in base alla concentrazione di 25(OH)D o alla schedula di somministrazione (dose, frequenza e durata). Sono stati analizzati 40 RCT (per un totale di 30.956 partecipanti). La supplementazione della vitamina D versus placebo ha ridotto significativamente il rischio di IRA (OR = 0,89, 95% IC 0,81- 0,98; P = 0,009). Sono stati osservati effetti protettivi negli studi in cui la vitamina D è stata somministrata con un regime di dosaggio giornaliero (OR = 0,75, 95% IC 0,61-0,93) a dosi equivalenti giornaliere di 400-1000 UI (OR = 0,70, 95% IC 0,55-0,89) e per una durata di 12 mesi (OR = 0,82, 95% IC 0,72-0,94). La vitamina D non avrebbe impattato sulla percentuale di partecipanti con un evento avverso grave (OR = 0,94, 95% IC 0,81-1,08) (92). Precedentemente a questa meta-analisi nel giugno 2020, il Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) in Inghilterra aveva condotto un rapido riesame della letteratura concludendo che non vi erano prove sufficienti per determinare se la supplementazione di vitamina D potesse avere un ruolo nella prevenzione delle infezioni delle vie respiratorie (93, 94).
Per quanto riguarda le IRA da Covid-19 oltre a numerosi studi di associazione non vi sono molto studi di intervento prospettici con supplementi di vitamina D (79). In uno studio osservazionale prospettico è stata studiata l'associazione tra l'assunzione abituale di vitamina D e il rischio di infezione da Sars-Cov-2. Questo studio ha incluso 8297 adulti con risultati dei test Covid-19 raccolti nella UK Biobank (dal 16 marzo 2020 al 29 giugno 2020). Dopo l'aggiustamento per le covariate, la supplementazione con vitamina D è stata significativamente associata ad una riduzione del 34% del rischio di infezione da Covid-19 (OR = 0,66; 95% IC, 0,45-0,97; P = 0,034). L'associazione non variava a seconda dei diversi livelli di vitamina D circolante (95). Dopo aver dimostrato che la carenza di vitamina D in corso di Covid-19 era associata ad un profilo clinico peggiore (ipotensione, insufficienza respiratoria, quadro infiammatorio) (96), in uno dei pochi studi di intervento con vitamina D pubblicati sul Covid-19, Giannini e coll. hanno valutato l'outcome clinico (trasferimento in terapia intensiva –UTI– e/o morte nei 14 giorni dal ricovero) dopo un bolo di colecalciferolo in 91 pazienti anziani affetti da forme severe di infezione da Sars-Cov-2 che venivano ricoverati in reparti di alta intensità di cura (Padova, Verona, Parma). In base alle caratteristiche cliniche, il 39% di essi sono stati supplementati con 400.000 UI di colecalciferolo orale (200.000 UI somministrate in due giorni consecutivi). La supplementazione con vitamina D ha significativamente ridotto il rischio di morte/trasferimento in UTI in base al carico di comorbidità (0, 1, 2, >3 patologie associate), con un rischio che si riduceva in parallelo con l'aumento del numero di comorbidità (da OR = 3.59: 95% IC 0.52–24.8 in assenza di comorbidità a OR = 0.18, 95% IC: 0.04–0.83 con più di tre comorbidità) (97). In uno studio controllato randomizzato eseguito in India su 40 pazienti (età media 50 anni) positivi al Sars-Cov-2, 16 pazienti sono stati randomizzati per ricevere un bolo di colecalciferolo (80.000 UI per 7 giorni) e 24 pazienti non hanno ricevuto la vitamina D (gruppo di controllo). Anche se la mortalità non è stata valutata in tale studio, il 62,5% dei pazienti trattati con una dose elevata di colecalciferolo ha ottenuto la negativizzazione del Sars-Cov-2 rispetto al 20,8% dei partecipanti del gruppo di controllo (p = 0,018) (98). In un altro studio prospettico Annweiler e coll. hanno rando-

mizzato pazienti anziani ospedalizzati per Covid-19 in tre gruppi: in uno la vitamina D era stata regolarmente assunta nei 12 mesi prima della diagnosi, nel secondo gruppo la vitamina D è stata somministrata subito dopo il ricovero in ospedale. Il terzo gruppo, che non assumeva vitamina D, costituiva il gruppo di controllo. I pazienti supplementati con vitamina D (80.000 UI) dopo la diagnosi di Covid-19 e il ricovero non hanno mostrato alcun vantaggio significativo rispetto ai controlli non trattati mentre i pazienti che assumevano boli di vitamina D nei 12 mesi prima del ricovero avevano una significativa riduzione della mortalità in 14 giorni (HR: 0.07, p = 0.017) rispetto al gruppo di controllo (99). In uno studio randomizzato condotto in Spagna, 78 pazienti (età media 53 anni) ricoverati per una polmonite da Covid-19 venivano randomizzati a ricevere un'elevata dose di calcifediolo (calcifediolo 0.532 mg come prima dose, 0.266 mg il giorno 3 e 7, e poi ogni 7 giorni). I pazienti trattati con calcifediolo mostravano una significativa riduzione del rischio di trasferimento in UTI o morte (OR: 0,03; 95% IC: 0,003-0,25) (100). Infine in un recente studio condotto in Brasile sono stati randomizzati 240 pazienti con Covid-19 per ricevere una singola dose orale di 200.000 UI vitamina D3 o placebo (101). L'età media dei partecipanti era di 56 anni. Dalla studio non è risultata migliorata la durata del ricovero, la mortalità, l'ammissione in terapia intensiva e la necessità di ventilazione meccanica rispetto al placebo.
Collettivamente, gli studi che valutano l'effetto della vitamina D sui risultati nei pazienti ricoverati per Covid-19 forniscono un certo cauto ottimismo per il beneficio offerto dalla vitamina D, in particolare a dosi più elevate. Esistono tuttavia alcuni limiti nelle evidenze legate alla eterogeneità della popolazione studiata e ai disegni degli studi che inducono alcune Agenzie a non raccomandare l'utilizzo sistematico della vitamina D nelle polmoniti da Covid-19 (102). In una recente meta-analisi che include 31 studi osservazionali e semi-sperimentali (non include lo studio positivo italiano di Giannini e coll.) non rileva evidenze solide sull'efficacia della supplementazione con elevate dosi di vitamina D (103). Tuttavia i dati emersi dagli attuali studi e il forte razionale hanno creato molte aspettative come dimostrano circa 33 RCT registrati per i quali si è ancora in attesa di conclusioni. Di questi, 8 sono mega-RCT con una dimensione del campione compresa tra 1.008 e 5.440 pazienti. Le dosi di vitamina D vanno tra 1000 UI/die e 9600 UI/die. La formulazione della vitamina D è colecalciferolo in 22 studi, calcifediolo in due studi, e non menzionata negli altri 9 protocolli. La vitamina D viene somministrata giornalmente (N=17), settimanalmente (N=4), o in boli una volta o tempi definiti (N=12). 26 studi mirano a studiare l'effetto del trattamento con vitamina D in pazienti con Covid-19, mentre 6 studi mirano a identificare un ruolo nella prevenzione dell'infezione da Sars-Cov-2 (103).

CONCLUSIONI

L'attuale condizione di pandemia da infezione Sars-Cov-2, l'impatto pesante sulla mortalità e l'incertezza terapeutica ha dato un importante impulso alla ricerca di un'evidenza forte circa il beneficio della vitamina D sul Covid-19

Tra gli effetti extra-scheletrici della vitamina D, il suo effetto immunomodulante appare uno dei più interessanti anche per la potenziale traduzione clinica specialmente in questo momento storico. Le basi biologiche, gli studi epidemiologici e osservazionali indicano fortemente un coinvolgimento della vitamina D nella risposta immunitaria in diversi scenari clinici e suggeriscono che la normalizzazione dei suoi livelli circolanti possa promuove una efficace risposta immunitaria. L'attuale condizione di pandemia da infezione Sars-Cov-2, l'impatto pesante sulla mortalità e l'incertezza terapeutica ha dato un importante impulso alla ricerca di un'evidenza forte circa il beneficio della vitamina D in questa patologia (Covid-19). Ciò si inserisce in uno sce-

nario un po' paradossale in cui, in paesi come l'Italia ad elevata prevalenza di ipovitaminosi D, purtroppo l'AIFA ha recentemente limitato l'uso della vitamina D a specifici gruppi ad alto rischio. Nel primo trimestre del 2020 (poco prima della pandemia), l'Italia ha registrato una riduzione del 30% dell'uso della vitamina D a differenza di altri paesi come il Regno Unito dove la vitamina D è ora somministrata gratuitamente ad alcune categorie della popolazione (104-106).

BIBLIOGRAFIA

1. Cao H, et al. Application of vitamin D and vitamin D analogs in acute myelogenous leukemia. Exp Hematol. 2017;50:1–12.
2. Bikle D. Extrarenal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D and its health implications. In: Holick MF, editor. Nutrition and health: vitamin D. New York: Humana Press; 2010. p. 277–95).
3. Ravid A, et al. 1,25(OH)2D3 increases cytotoxicity and exocytosis in lym-phokine-activated killer cells. Mol Cell Endocrinol. 1993;96(1–2):133–9. . Quesada JM, et al. The effect of calcitriol on natural killer cell activity in hemodialyzed patients. J Steroid Biochem. 1989;34(1–6):423–5
4. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(6):337–45
5. Kumar, R., Himani, Gupta, N., Singh, V., Kumar, V., Haq, A., Mirza, A.A., Sharma, A., 2020. Unveiling molecular associations of polymorphic variants of VDR gene (FokI, BsmI and ApaI) in multiple myeloma patients of Indian population. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 199, 105588
6. Sly, L.M., Lopez, M., Nauseef, W.M., Reiner, N.E., 2001. 1 ,25-Dihydroxyvitamin D3- induced monocyte antimycobacterial activity is regulated by phosphatidylinositol 3- kinase and mediated by the NADPH-dependent phagocyte oxidase. J. Biol. Chem. 276, 35482–35493 .
7. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Xu, L., Zhou, F., Jiang, J., Bai, C., Zheng, J., Song, Y., 2020. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern. Med. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994
8. Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C., Mathieu, C., 2010. Vitamin D: modulator of the immune system. Curr. Opin. Pharmacol. 10, 482–496
9. Sadeghi, K., Wessner, B., Laggner, U., Ploder, M., Tamandl, D., Friedl, J., Zügel, U., Steinmeyer, A., Pollak, A., Roth, E., Boltz-Nitulescu, G., Spittler, A., 2006. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. Eur. J. Immunol. 36, 361–370).
10. Gauzzi, M.C., Purificato, C., Donato, K., Jin, Y., Wang, L., Daniel, K.C., Maghazachi, A.A., Belardelli, F., Adorini, L., Gessani, S., 2005. Suppressive effect of 1 ,25-dihydroxyvitamin D3 on type I IFN-mediated monocyte differentiation into dendritic cells: impairment of functional activities and chemotaxis. J. Immunol. 174, 270–276.
11. Lemire, J.M., Archer, D.C., Beck, L., Spiegelberg, H.L., 1995. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. J. Nutr. 125, 1704S–1708S .
12. Teymoori-Rad M, et al. The interplay between vitamin D and viral infec-tions. Rev Med Virol. 2019;29(2):e2032.
13. Boonstra, A., Barrat, F.J., Crain, C., Heath, V.L., Savelkoul, H.F.J., O'Garra, A., 2001. 1 ,25-Dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4 +T cells to enhance the development of Th2 cells. J. Immunol. 167, 4974–4980)
14. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(6):337–45.
15. Silberstein, M., 2020. Vitamin D: a simpler alternative to tocilizumab for trial in Covid-19? Med. Hypotheses 140, 10976).
16. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. J Clin Invest. 1984;74(2):657–61

17. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25- dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. J Immunol. 2007; 179(3):1634–47. 38, 39).
18. Drozdenko G, Scheel T, Heine G, Baumgrass R, Worm M. Impaired T cell activation and cytokine production by calcitriol-primed human B cells. Clin Exp Immunol. 2014;178(2):364–72 40).
19. Pender MP. CD8+ T-cell deficiency, Epstein–Barr virus infection, vitamin D deficiency, and steps to autoimmunity: a unifying hypothesis. Auto-immune Dis. 2012;2012:189096. .
20. Disanto G, et al. Vitamin D: a link between Epstein-Barr virus and multi-ple sclerosis development? Expert Rev Neurother. 2011;11(9):1221–4.
21. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. J Clin Virol. 2011;50(3):194–200.
22. Tian G, et al. Vitamin D3 supplementation alleviates rotavirus infection in pigs and IPEC-J2 cells via regulating the autophagy signaling path-way. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;163:157–63.
23. Rosjo E, et al. Effect of high-dose vitamin D3 supplementation on antibody responses against Epstein-Barr virus in relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2017;23(3):395–402.
24. Hansdottir S, et al. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. J Immunol. 2010;184(2):965–74..
25. Liu PT, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science. 2006;311(5768):1770–3.
26. Martinez-Moreno J, Hernandez JC, Urcuqui-Inchima S. Effect of high doses of vitamin D supplementation on dengue virus replication, toll-like receptor expression, and cytokine profiles on dendritic cells. Mol Cell Biochem. 2020;464(1–2):169–80.
27. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. Eur J Neurol. 2019 Jan;26(1):27–40).
28. Correale J, Ysrraelit MC, Gaitan MI. Gender differences in 1,25 dihydroxyvitamin D3 immunomodulatory effects in multiple sclerosis patients and healthy subjects. J Immunol. 2010;185(8):4948–58.)
29. Haghmorad D, Yazdanpanah E, Jadid Tavaf M, Zargarani S, Soltanmohammadi A, Mahmoudi MB, et al. Prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis induced mice with 1, 25- dihydroxyvitamin D3. Neurol Res. 2019;41(10):943–57).
30. McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi E, Butzkueven H, Taylor B, Broadley SA. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. J Neurol. 2018;265(12):2893–905.
31. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis. Calcif Tissue Int. 2019;106(1):58–75. .
32. Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum vitamin D level and rheumatoid arthritis disease activity: review and meta-analysis. PLoS One. 2016;11(1): e0146351.
33. Mateen S, Moin S, Shahzad S, Khan AQ. Level of inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: Correlation with 25-hydroxy vitamin D and reactive oxygen species. PLoS One. 2017;12(6):e0178879.
34. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011;365(23):2205–19.
35. Tsuji M, Fujii K, Nakano T, Nishii Y. 1 alpha-hydroxyvitamin D3 inhibits type II collagen-induced arthritis in rats. FEBS Lett. 1994;337(3):248–50.
36. Larsson P, Mattsson L, Klareskog L, Johnsson C. A vitamin D analogue (MC 1288) has immunomodulatory properties and suppresses collagen-induced arthritis (CIA) without causing hypercalcaemia. Clin Exp Immunol. 1998; 114(2):277–83.
37. Moghaddami M, Mayrhofer G, Anderson PH, Morris HA, Van Der Hoek M, Cleland LG. Efficacy and mechanisms of action of vitamin D in experimental polyarthritis. Immunol Cell Biol. 2012;90(2):168–77.
38. Zhou L, Wang J, Li J, Li T, Chen Y, June RR, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Ameliorates Collagen-Induced Arthritis via Suppression of Th17 Cells Through miR-124 Mediated Inhibition of IL-6 Signaling. Front Immunol. 2019;10:178
39. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Immunomodulatory effects of vitamin D in peripheral blood monocyte-derived macrophages from patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Med. 2014;14(3):275–83).
40. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Clin Rheumatol. 2012;31(12): 1733–9
41. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, Popovic M, Dujic A, Mitrovic D, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Rheumatol. 1999;17(4):453–6.
42. Buondonno I, Rovera G, Sassi F, Rigoni MM, Lomater C, Parisi S, et al. Vitamin D and immunomodulation in early rheumatoid arthritis: a randomized double-blind placebo-controlled study. PLoS One. 2017;12(6): e0178463.
43. Dall'Ara F, Cutolo M, Andreoli L, Tincani A, Paolino S. Vitamin D and systemic lupus erythematous: a review of immunological and clinical aspects. Clin Exp Rheumatol. 2017;36(1):153–62).
44. Zhou TB, Jiang ZP, Lin ZJ, Su N. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with the risk of systemic lupus erythematosus. J Recept Signal Transduct Res. 2015;35(1):8–14.
45. Mak A. The impact of vitamin D on the immunopathophysiology, disease activity, and extra-musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. Int J Mol Sci. 2018;19(8):2355.
46. Shoenfeld Y, Giacomelli R, Azrielant S, Berardicurti O, Reynolds JA, Bruce IN. Vitamin D and systemic lupus erythematosus - The hype and the hope. Autoimmun Rev. 2018;17(1):19–23.).
47. Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. Autoimmunity. 1992;12(2):143–8. 137.
48. Liu D, Fang YX, Wu X, Tan W, Zhou W, Zhang Y, et al. 1,25-(OH)2D3/Vitamin D receptor alleviates systemic lupus erythematosus by downregulating Skp2 and upregulating p27. Cell Commun Signal. 2019;17(1):163.
49. Correa Freitas E, Evelyn Karnopp T, de Souza Silva JM. Cavalheiro do Espirito Santo R, da Rosa TH, de Oliveira MS, et al. Vitamin D supplementation ameliorates arthritis but does not alleviates renal injury in pristane-induced lupus model. Autoimmunity. 2019;52(2):69–77.
50. Yan L, Wu P, Gao DM, Hu J, Wang Q, Chen NF, et al. The impact of vitamin D on cognitive dysfunction in mice with systemic lupus erythematosus. Med Sci Monit. 2019;25:4716–22.).
51. Tay SH, Ho CS, Ho RC, Mak A. 25-Hydroxyvitamin D3 deficiency independently predicts cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. PLoS One. 2015;10(12):e0144149
52. Linker-Israeli M, Elstner E, Klinenberg JR, Wallace DJ, Koeffler HP. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. Clin Immunol. 2001; 99(1):82–93.
53. Ben-Zvi I, Aranow C, Mackay M, Stanevsky A, Kamen DL, Marinescu LM, et al. The impact of vitamin D on dendritic cell function in patients with systemic lupus erythematosus. PLoS One. 2010;5(2):e9193.
54. Lerman M, Burnham J, Behrens E. 1,25 dihydroxyvitamin D3 limits monocyte maturation in lupus sera. Lupus. 2011 Jun;20(7):749–53
55. Watad A, Neumann SG, Soriano A, Amital H, Shoen-

feld Y. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: myth or reality? Isr Med Assoc J. 2016;18(3-4)).
56. Arruda, E.; Pitkäranta, A.; Witek, T.J.; A Doyle, C.; Hayden, F.G. Frequency and natural history of rhinovirus infections in adults during autumn. J. Clin. Microbiol. 1997, 35, 2864–2868. (
57. Nichol, K.L.; Heilly, S.D.; Ehlinger, E. Colds and influenza-like illnesses in university students: Impact on health, academic and work performance, and health care use. Clin. Infect. Dis. 2005, 40, 1263–1270.
58. Roelen, C.A.M.; Koopmans, P.C.; Notenbomer, A.; Groothoff, J.W. Job satisfaction and short sickness absence due to the common cold. Work 2011, 39, 305–313.
59. Brockman-Schneider, R.A.; Pickles, R.J.; Gern, J.E. Effects of vitamin D on airway epithelial cell morphology and rhinovirus replication. PLoS ONE 2014, 9, e86755 .
60. Osterholm, M.T.; Kelley, N.S.; Sommer, A.; Belongia, E.A. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: A systematic review and meta-analysis. Lancet Infect. Dis. 2012, 12, 36–44 .
61. Moan, J.E.; Dahlback, A.; Ma, L.; Juzeniene, A. Influenza, solar radiation and vitamin D. Derm. Endocrinol. 2009, 1, 307–309
62. Urashima, M.; Segawa, T.; Okazaki, M.; Kurihara, M.; Wada, Y.; Ida, H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. Am. J. Clin. Nutr. 2010, 91, 1255–1260..)
63. Loeb, M.; Dang, A.D.; Thiem, V.D.; Thanabalan, V.; Wang, B.; Nguyen, N.B.; Tran, H.T.M.; Luong, T.M.; Singh, P.; Smieja, M.; et al. Effect of vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in vietnam: A randomized controlled trial. Influ. Other Respir. Viruses 2019, 13, 176–183.
64. Gruber-Bzura, B.M. Vitamin D and Influenza:Prevention or Therapy? Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 2419
65. Chadha, M.K.; Fakih, M.; Muindi, J.; Tian, L.; Mashtare, T.; Johnson, C.S.; Trump, D.L. Effect of 25-hydroxyvitamin D status on serological response to influenza vaccine in prostate cancer patients. Prostate 2011, 71, 368–372.
66. Lin, C.J.; Martin, J.M.; Cole, K.S.; Zimmerman, R.K.; Susick, M.; Moehling, K.K.; Levine, M.Z.; Spencer, S.; Flannery, B.; Nowalk, M.P. Are children's vitamin D levels and BMI associated with antibody titers produced in response to 2014–2015 influenza vaccine? Hum. Vaccines Immunother. 2017, 13, 1661–1665.
67. Beigelman, A.; Castro, M.; Schweiger, T.L.; Wilson, B.S.; Zheng, J.; Yin-DeClue, H.; Sajol, G.; Giri, T.; Sierra, O.L.; Isaacson-Schmid, M.; et al. Vitamin D levels are unrelated to the severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis among hospitalized infants. J. Pediatr. Infect. Dis. Soc. 2015, 4, 182–188.
68. Belderbos, M.E.; Houben, M.L.; Wilbrink, B.; Lentjes, E.; Bloemen, E.M.; Kimpen, J.L.L.; Rovers, M.M.; Bont, L.J. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. Pediatrics 2011, 127, e1513–e1520. .
69. Drysdale, S.B.; Prendergast, M.; Alcazar, M.; Wilson, T.; Smith, M.; Zuckerman, M.; Broughton, S.; Rafferty, G.; Johnston, S.L.; Hodemaekers, H.M.; et al. Genetic predisposition of RSV infection-related respiratory morbidity in preterm infants. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2014, 173, 905–912. .
70. McNally, J.D.; Sampson, M.; Matheson, L.A.; Hutton, B.; Little, J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and severe RSV bronchiolitis: A systematic review and meta-analysis. Pediatr. Pulmonol. 2014, 49, 790–799.
71. Shi, Y.; Wang, Y.; Shao, C.; Huang, J.; Gan, J.; Huang, X.; Bucci, E.M.; Piacentini, M.; Ippolito, G.; Melino, G. Covid-19 infection: The perspectives on immune responses. Cell Death Differ. 2020, 27, 1451–1454.
72. Xu, Z.; Shi, L.; Wang, Y.; Zhang, J.; Huang, L.; Zhang, C.; Liu, S.; Zhao, P.; Liu, H.; Zhu, L.; et al. Pathological findings of Covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir. Med. 2020, 8, 420–422.
73. Chen, X.; Zhao, B.; Qu, Y.; Chen, Y.; Xiong, J.; Feng, Y.; Men, D.; Huang, Q.; Liu, Y.; Yang, B. Detectable serum Sars-Cov-2 viral load (RNAaemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill Covid-19 patients. Clin. Infect. Dis. 2020, 71, 1937–1942.
74. Tang, Y.; Liu, J.; Zhang, D.; Xu, Z.; Ji, J.; Wen, C. Cytokine storm in Covid-19: The current evidence and treatment strategies. Front. Immunol. 2020, 11, 1708
75. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and Covid-19 Infections and Deaths. Nutrients (2020) 12 (4):988. doi: 10.3390/nu12040988
76. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ (2017) 356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583
77. Kohlmeier, M. Avoidance of vitamin D deficiency to slow the Covid-19 pandemic. BMJ Nutr. Prev. Health 2020..
78. Peterlik, M.; Cross, H.S. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. Eur. J. Clin. Investig. 2005, 35, 290–304. . Dhaliwal, R.; Mikhail, M.; Feuerman, M.; Aloia, J.F. The vitamin D dose response in obesity. Endocr. Pract. 2014, 20, 1258–1264.
79. Petrelli F, Luciani A, Perego G, Dognini G, Colombelli PL, Ghidini A.Therapeutic and prognostic role of vitamin D for Covid-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies.J Steroid Biochem Mol Biol. 2021 Mar 26;211:105883. doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.105883
80. Ahmed F A Network-Based Analysis Reveals the Mechanism Underlying Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Virus in Sars-Cov-2 Infection.. Front Immunol. 2020 Dec 9;11:590459. doi: 10.3389/fimmu.2020.590459.
81. ReidIR, GambleGD, MesenbrinkP, LakatosP, BlackDM. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. J Clin Endocrinol Metab.2010;95(9):4380–4387.15).
82. Papapoulos SE. Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited . Bone.2006;38(5):613–616..
83. Roelofs AJ, JauhiainenM, MönkkönenH, RogersMJ, MönkkönenJ, ThompsonK. Peripheral blood monocytes are responsible for gammadelta T cell activation induced by zoledronic acid through accumulation of IPP/DMAPP. Br J Haematol.2009;144(2):245–250.22, 23.
84. ThompsonK, RogersMJ. Statins prevent bisphosphonate-induced gamma,delta-T-cell proliferation and activation in vitro. J Bone Miner Res.2004;19(2):278–288.
85. MakrasP, AnastasilakisAD, PolyzosSA, BisbinasI, SakellariouGT, PapapoulosSE. No effect of rosuvastatin in the zoledronate-induced acute-phase response. Calcif Tissue Int.2011;88(5):402–408. (25-27).
86. Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S, Boldini S, Giovanazzi B, Zanatta M, Valenti MT, Dalle Carbonare L, Lo Cascio V Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. J Bone Miner Res. 2010 Mar;25(3):447-54) .
87. Crotti C, Watts NB, De Santis M, Ceribelli A, Fabbriciani G, Cavaciocchi F, Marasini B, Selmi C, Massarotti M.ACUTE PHASE REACTIONS AFTER ZOLEDRONIC ACID INFUSION: PROTECTIVE ROLE OF 25-HYDROXY-VITAMIN D AND PREVIOUS ORAL BISPHOSPHONATE THERAPY.Endocr Pract. 2018 May;24(5):405-410),
88. Popp AW, Senn R, Curkovic I, Senn C, Buffat H, Popp

PF, Lippuner K. Factors associated with acute-phase response of bisphosphonate-naive or pretreated women with osteoporosis receiving an intravenous first dose of zoledronate or ibandronate Osteoporos Int. 2017 Jun;28(6):1995-2002.
89. Catalano A, Morabito N, Atteritano M, Basile G, Cucinotta D, Lasco A. Vitamin D reduces musculoskeletal pain after infusion of zoledronic acid for postmenopausal osteoporosis.Calcif Tissue Int. 2012 Apr;90(4):279-85..
90. Merlotti D, Rendina D, Muscariello R, Picchioni T, Alessandri M, De Filippo G, Materozzi M, Bianciardi S, Franci MB, Lucani B, Cenci S, Strazzullo P, Nuti R, Gennari L Preventive Role of Vitamin D Supplementation for Acute Phase Reaction after Bisphosphonate Infusion in Paget's Disease.. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar 1;105(3):dgz138..
91. Amrein, K.; Schnedl, C.; Holl, A.; Riedl, R.; Christopher, K.B.; Pachler, C.; Urbanic Purkart, T.; Waltensdorfer, A.;Münch, A.;Warnkross, H.; et al. 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, 1520–1530.
92. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, Bergman P, Bischoff-Ferrari HA, Borzutzky A, Damsgaard CT, Dubnov-Raz G, Esposito S, Gilham C, Ginde AA, Golan-Tripto I, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Hibbs AM, Janssens W, Khadilkar AV, Laaksi I, Lee MT, Loeb M, Maguire JL, Majak P, Mauger DT, Manaseki-Holland S, Murdoch DR, Nakashima A, Neale RE, Pham H, Rake C, Rees JR, Rosendahl J, Scragg R, Shah D, Shimizu Y, Simpson-Yap S, Trilok-Kumar G, Urashima M, Martineau AR. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials.Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Mar 30:S2213-8587(21)00051-6. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00051-6.
93. Scientific Advisory Commission on Nutrition. Rapid review: vitamin D and acute respiratory tract infections. June 2020. https://app.box.com/s/g0ldpth1upfd7fw763ew3aqa3c0pyvky.
94. Torjesen I. Evidence does not support vitamin D for reducing respiratory infections, reviews conclude. BMJ 2020;369:m2629. doi: 10.1136/bmj.m2629 pmid: 32606036
95. Hao Ma, Tao Zhou, Yoriko Heianza, and Lu Qi.Habitual use of vitamin D supplements and risk of coronavirus disease 2019 (Covid-19) infection: a prospective study in UK Biobank. Am J Clin Nutr 2021;00:1–7.
96. Adami G, Giollo A, Fassio A, Benini C, Bertoldo E, Bertoldo F, Orsolini G, Idolazzi L, Viapiana O, Giannini S, Passeri G, Tacconelli E, Micheletto C, Gatti D, Rossini M. Vitamin D and disease severity in coronavirus disease 19 (Covid-19). Reumatismo. 2021 Jan 18;72(4):189-196. doi: 10.4081/reumatismo.2020.1333)
97. Giannini S, Passeri G, Tripepi G, Sella S, Fusaro M, Arcidiacono G, Torres MO, Michielin A, Prandini T, Baffa V, Aghi A, Egan CG, Brigo M, Zaninotto M, Plebani M, Vettor R, Fioretto P, Rossini M, Vignali A, Fabris F, Bertoldo F.Effectiveness of In-Hospital Cholecalciferol Use on Clinical Outcomes in Comorbid Covid-19 Patients: A Hypothesis-Generating Study.Nutrients. 2021 Jan 14;13(1):219. doi: 10.3390/nu13010219.
98. Rastogi, A.; Bhansali, A.; Khare, N.; Suri, V.; Yaddanapudi, N.; Sachdeva, N.; Puri, G.D.; Malhotra, P. Short Term, High-Dose Vitamin D Supplementation for Covid-19 Disease: A Randomised, Placebo-Controlled, Study (SHADE Study). . Postgrad Med J 2020;0:1–4. doi:10.1136/postgradmedj-2020-139065
99. Annweiler, G.; Corvaisier, M.; Gautier, J.; Dubée, V.; Legrand, E.; Sacco, G.; Annweiler, C. Vitamin D Supplementation Associatedto Better Survival in Hospitalized Frail Elderly Covid-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study.Nutrients2020,12, 3377.
100. Entrenas Castillo, M.; Entrenas Costa, L.M.; Vaquero Barrios, J.M.; AlcaláDíaz, J.F.; López Miranda, J.; Bouillon, R.;Quesada Gomez, J.M. Effect of Calcifediol Treatment and Best Available Therapy versus Best Available Therapy on Inten-sive Care Unit Admission and Mortality among Patients Hospitalized for Covid-19: A Pilot Randomized Clinical Study.J. Steroid Biochem. Mol. Biol.2020,203, 105751 .
101. Murai I.H., Fernandes A.L., Sales L.P., Pinto A.J., Goessler K.F., Duran C.S. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe Covid-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;17:2021. doi: 10.1001/jama.2020.26848.
102. Jacqui Wise .Evidence is lacking to support vitamin D's role in treatment and prevention BMJ 2020;371:m4912http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4912.
103. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, Zein OE, Rahme M, Fuleihan GE. The link between Covid-19 and VItamin D (VIVID): a systematic review and meta-analysis.Metabolism. 2021 Mar 24:154753. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154753.
104. Nota 96|Agenzia Italiana del Farmaco. online: https://aifa.gov.it
105. Vitamina, D. Analisi Dell'effetto Della Nota 96 nel Primo Trimestre di Applicazione. Available online: https://aifa.gov.it/-/nota-96-prescrizione-a-carico-del-ssn-di-farmaci-a-base-di-vitamina-d-e-analoghi (accessed on 1 December 2020).
106. Get Vitamin D Supplements If You're at High Risk from Coronavirus (Covid-19). Available online: https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-Covid-19/people-at-higher-risk/get-vitamin-d-supplements/ (accessed on 9 December 2020

VITAMINA D E TESSUTO MUSCOLARE NEL POST-TRAUMA

Giovanni Iolascon, Antimo Moretti
Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

PREMESSE ANATOMO-FUNZIONALI

ll muscolo striato rappresenta circa il 40% della massa corporea totale ed è essenziale per la postura ed il movimento globale e selettivo del corpo e delle sue varie parti. Le miofibrille sono l'unità funzionale di base del muscolo striato e sono a loro volta composte da sincizi di cellule multinucleate.
Le miofibrille si uniscono per formare fibre muscolari rivestite di endomisio, che collettivamente formano fascicoli muscolari, separati dal connettivo perimisiale, che nel loro insieme danno origine all'intero muscolo.
Le fibre muscolari possiedono proprietà diverse e sono classificate in base alla loro attività metabolica e alla conseguente velocità contrattile generata. Le fibre di tipo I sono caratterizzate da un metabolismo ossidativo che produce energia per supportare una contrazione lenta e resistente alla fatica. Le fibre di tipo II sono fibre a contrazione rapida che attraverso pathway glicolitici producono energia per una contrazione più rapida e sono ulteriormente classificate in base all'espressione di specifici subtipi di catena pesante della miosina.
I muscoli striati contengono differenti percentuali di tipo di fibra che ne determinano enormi differenze in velocità e forza contrattile generata. Inoltre l'attività funzionale delle fibre muscolari si modifica nel tempo, dal momento che esse possono cambiare in dimensione e persino convertirsi da un tipo all'altro per adattarsi alle diverse esigenze funzionali. Le fibre muscolari rispondono anche a parametri bioumorali, come ad esempio un'ipovitaminosi D, che se prolungata nel tempo determina un'atrofia specifica delle fibre muscolari di tipo II, con conseguente difficoltà nell'elicitare delle risposte di contrazione rapida necessarie per le variazioni di postura (ad esempio alzarsi da posizione seduta) con conseguente rischio più elevato di cadute. All'interno della struttura muscolare permangono, anche nella vita adulta, dei gruppi di cellule staminali situate tra le fibre muscolari e la membrana basale che vanno a costituire una popolazione eterogenea di cellule staminali attivabili quando necessario rendendo il muscolo in grado di guarire dopo stress lesivi di diversa origine (1).

MUSCOLO E OSSO COMUNICANO TRA LORO

Muscolo e osso costituiscono i principali organi che compongono l'apparato muscoloscheletrico e comunicano tra loro mediante segnali biomeccanici e umorali che integrano le loro risposte fisiologiche durante l'età evolutiva caratterizzata dalla crescita corporea, l'età adulta con un sostanziale equilibrio anatomo-funzionale e l'età senile con il conseguente depauperamento sia strutturale che di performance. Tali segnali guidano inoltre la risposta di entrambi gli organi agli insulti traumatici o comunque lesivi che coinvolgono l'apparato locomotore.
Dopo un evento traumatico, le cellule satellite vengono attivate e guidano la riparazione muscolare. La loro attivazione e differenziazione sono regolate da segnali paracrini complessi provenienti da cellule vicine (fibroblasti, cellule endoteliali e macrofagi), segnali intracellulari (wnt e notch), fattori regolatori miogenici (myf5 e myoD e vari altri fattori di crescita). Le cellule satellite dopo l'attivazione possono replicare e alcune di esse differenziare, sulla base dell'espressione di pax7 rispetto a myf5, in mioblasti. Come conseguenza dell'aging, il numero di cellule satellite diminuisce così come il loro potenziale miogenico (sarcopenia). Per le loro potenzialità e la capacità di rispondere a diversi segnali bioumorali e meccanici le cellule staminali rappresentano un promettente bersaglio terapeutico per il muscolo in condizioni patologiche soprattutto post-traumatiche (2,3).

IL MUSCOLO RISPONDE A DIVERSI STIMOLI BIOUMORALI

Per le sue caratteristiche di organo che produce e risponde a diverse sostanze presenti nella circolazione sanguigna, il muscolo viene oggi considerato alla stregua di un organo endocrino. Esso infatti modifica le proprie caratteristiche strutturali e funzionali in risposta ad esempio alle variazioni dei livelli serici di insulina, di GH, di glucocorticoidi, degli ormoni tiroidei e di vitamina D. A sua volta il muscolo produce alcune sostanze ad attività endocrina, note come miochine, che hanno effetti sistemici ad esempio nell'assorbimento del glucosio, nell'ossidazione dei grassi e nella gluconeogenesi, sulla massa ossea e sul callo osseo.
Tra i fattori bioumorali, la vitamina D influenza la struttura e la funzione del muscolo durante le diverse fasi della vita, partendo dallo sviluppo embrionale fino all'età senile e intervenendo, in particolare, sulle capacità rigenerative post-lesionali del tessuto muscolare.

MECCANISMI DI AZIONE DELLA VITAMINA D SUL MUSCOLO

Come è noto la vitamina D agisce sul tessuto muscolare mediante due meccanismi: attraverso l'attivazione di specifiche aree del genoma (via genomica) realizzando modificazioni plastiche strutturali e funzionali del muscolo che richiedono tempi prolungati, e un meccanismo più rapido (non genomico), con effetti più immediati sulla capacità contrattile in risposta alla modifica dei flussi intracellulari di calcio.
Mediante l'attivazione genomica, la vitamina D stimola la proliferazione e la differenziazione delle cellule muscolari modulando la trascrizione genica nei mioblasti, con conseguente aumento della sintesi di specifiche proteine muscolari, come la miosina e la proteina legante il calcio. Oltre a modulare l'assorbimento di calcio, la vitamina D regola il metabolismo del fosfato a livello muscolare, per le esigenze strutturali ed energetiche cellulari.
Mediante il meccanismo rapido, la vitamina D regola l'azione calcio-mediata di secondi messaggeri, intervenendo sia nell'interazione tra citosol e mitocondri per modulare il metabolismo energetico della fibra muscolare sia influenzando le diverse pathway coinvolte nella contrazione muscolare. L' 1,25(OH)2D, infatti, agisce sui canali voltaggio dipendenti SOC/TRPC3 per regolare i livelli intracellulari di calcio e quindi l'accoppiamento eccitazione-contrazione.
La vitamina D inibisce la differenziazione dei precursori miogenici nella linea adipocitica limitando in tal modo l'accumulo del grasso intra- ed intermuscolare. Infine, la vitamina D inibisce la sintesi autocrina di miostatina, che è un regolatore negativo della massa muscolare.
Studi sull'uomo suggeriscono che il recettore della vitamina D (VDR) nel muscolo potrebbe essere variamente espresso in relazione all'età della fibra muscolare.
Tale recettore è stato trovato sia all'interno del citoplasma che nel nucleo delle fibre muscolari, indicando la sua versatilità nelle azioni sia rapide che genomiche nel muscolo, a seconda della posizione.
La quantità di VDR è significativamente maggiore nei mioblasti immaturi e in precursori delle cellule muscolari rispetto ai miotubi differenziati o alla fibra muscolare matura.
È da sottolineare che in animali adulti che subivano lesioni muscolari o che erano sottoposti ad esercizio fisico stressante vi era una significativa sovraregolazione del recettore sulle fibre muscolari in riparazione, confermando un ruolo stimolante della vitamina D sia sui precursori cellulari che sulle fibre muscolari in via di rigenerazione.
Una delle ipotesi prevalenti è che, quindi, la vitamina D abbia un ruolo preminente nel mantenimento e nella riparazione delle fibre muscolari nei soggetti adulti, così come

lo avrebbe durante le fasi dell'accrescimento intrauterino sugli stessi precursori cellulari.
Come è noto la principale funzione della vitamina D nell'uomo è la regolazione del bilancio fosfo-calcico. Sebbene le dosi farmacologiche di 1,25(OH)2D influenzino chiaramente il livello del calcio all'interno delle cellule muscolari, gli effetti funzionali di questo fenomeno e il suo significato fisiologico non sono chiari.
È da sottolineare che tradizionalmente gli effetti della vitamina D sul muscolo-scheletrico sono stati principalmente attribuiti alla regolazione del livello sierico di fosfato. Tale ipotesi è stata confermata da uno studio recente su ratti maschi carenti di vitamina D, fosfato e calcio, che presentavano un recupero di forza isometrica del muscolo soleo solo con il ripristino del normale tasso di fosfato.
Un altro importante aspetto dell'azione della vitamina D sul muscolo risiede nel legame tra il livello di vitamina D e sensibilità all'insulina nelle fibre muscolari. Studi su animali diabetici dimostrano miglioramenti nella sensibilità all'insulina dopo trattamento con agonisti VDR (4).

VITAMINA D E RECUPERO ANATOMICO E FUNZIONALE POST-TRAUMATICO

Il ruolo della vitamina D nello sviluppo muscolare è chiaramente suggerito dalla presenza precoce del VDR nel mesoderma embrionale e nelle cellule dei precursori muscolari in tutte le epoche della vita. Risulta evidente che tale vitamina debba necessariamente giocare un ruolo di primo piano sia nella formazione e crescita del sistema muscolare durante la vita intrauterina che nel recupero anatomo-funzionale del muscolo dopo un trauma o un processo lesivo che ne abbia alterato la forma e/o la funzione.
Se noi consideriamo che l'attivazione del VDR nelle fibre muscolari in coltura altera la loro proliferazione e differenziazione, influenzando le dimensioni del miotubo, appare chiaro che la carenza di vitamina D può causare un'impairment nel processo di guarigione della fibra striata del soggetto adulto che abbia subito un trauma muscolare o abbia sottoposto il muscolo stesso ad uno stress funzionale dannoso. Il processo ricalca lo stesso meccanismo che è alla base dello sviluppo muscolare nella vita intrauterina, infatti la carenza materna di vitamina D è associata a una marcata ipotrofia muscolare del braccio nella prole neonata.
La rigenerazione muscolare è un processo complesso che si basa sull'attivazione, differenziazione e formazione dalle cellule satellite di nuove miofibrille sotto il controllo del programma di regolazione miogenica e di fattori mitogenici rilasciati dalle cellule infiammatorie.
Normalmente i livelli di VDR aumentano significativamente nei muscoli a seguito di un infortunio, grazie all'aumento di VDR nel-

le fibre muscolari rigeneranti. Anche lesioni muscolari di entità trascurabile, come uno stiramento acuto per un allenamento contro resistenza, inducono un incremento di VDR e di CYP27B1. La conseguenza di ciò è che il muscolo leso e in via di guarigione risulta più sensibile alla vitamina D che può esercitare più facilmente la sua attività trofica sulla fibrocellula muscolare. La supplementazione di vitamina D mitiga, inoltre, anche gli effetti del danno muscolare secondario ad esercizio fisico ad alta intensità come dimostrato in diversi studi su animali. In corso di lesione traumatica muscolare, la somministrazione di vitamina D riduce la produzione di proteine legate allo stress (p38 MAPK, ERK1 / 2, IKK, IkappaB), di citochine infiammatorie (TNF-alfa, IL-6) e dello stress ossidativo.
Funzionalmente, si assiste ad un recupero più rapido della forza contrattile del muscolo danneggiato dopo supplementazione di vitamina D. È da sottolineare comunque che, in animali da esperimento, dosi eccessive di 1,25(OH)2D o la sua somministrazione intramuscolare non hanno sortito un effetto benefico sulla rigenerazione muscolare, ma addirittura possono negativamente influenzare l'attività delle cellule satellite e compromettere la formazione delle fibre muscolari.
Anche nell'essere umano la vitamina D eserciterebbe effetti positivi sulla riparazione del danno muscolare. Come dimostrato in adulti attivi, i livelli di 25(OH)D risultano diminuiti significativamente dopo un'intensa sessione di esercizio suggerendo l'assorbimento da parte del muscolo scheletrico. Inoltre è stato documentato che i livelli di 25(OH)D prima dell'esercizio sono inversamente correlati alla debolezza muscolare post-esercizio. Studi interventistici hanno riportato un effetto benefico della supplementazione di vitamina D sul recupero muscolare nei maschi adulti esposti a lesioni muscolari da contrazioni eccentriche ripetitive, come quelle indotte dal salto.
La supplementazione di vitamina D ha effetti benefici ancora più marcati nei muscoli dei soggetti più anziani con un aumento del 10% del diametro delle fibre muscolari dopo 4 mesi di vitamina D alla dose di 4000 UI/die.
Come è noto, la carenza di vitamina D contribuisce alla sarcopenia promuovendo lo stress ossidativo, la disfunzione mitocondriale, la riduzione della superossido dismutasi (SOD), e favorendo la produzione di radicali liberi all'interno delle fibre mu-

- **La vitamina D esercita** rapidi effetti sul calcio e sul fosfato intracellulare nelle fibre muscolari ed effetti genomici meno rapidi che regolano la miogenesi.
- **La vitamina D gioca** un ruolo nella regolazione della massa e della forza muscolare, e nella risposta riparativa al danno tissutale.
- **La vitamina D influenza** i cambiamenti muscolari legati all'invecchiamento, esercitando effetti positivi sul turnover proteico, lo stress ossidativo e le pathway metaboliche che conducono alla sarcopenia.
- **La supplementazione di vitamina D** ha effetti positivi sui meccanismi riparativi del danno tissutale sia dopo malattia che dopo trauma muscolare.
- **La supplementazione di vitamina D** ha effetti positivi nel recupero anatomo-funzionale dopo lesione muscolare in corso di attività sportiva.

scolari. La normalizzazione del livello sierico di vitamina D in soggetti gravemente carenti migliora significativamente la funzione mitocondriale e la fosforilazione ossidativa della fibra muscolare dopo l'esercizio. Inoltre la supplementazione di vitamina D riduce l'affaticamento muscolare dal momento che il livello sierico di 25(OH)D è correlato a quelli di acido lattico, di CK e dell'attività antiossidante totale nei soggetti anziani dopo esercizio muscolare (5).

CONCLUSIONI

La vitamina D ha documentati effetti sulla rigenerazione muscolare mediante meccanismi e pathway biologici attivi particolarmente durante l'accrescimento intrauterino al fine di facilitare la crescita del tessuto muscolare e durante il recupero da un danno traumatico per accelerare il ripristino morfo-funzionale del muscolo. La sua azione è elettiva sulle cellule satellite grazie alla sua capacità di interagire positivamente con questo pool di cellule staminali muscolari.

BIBLIOGRAFIA

1. Gordon AM, Homsher E, Regnier M. Regulation of contraction in striated muscle. Physiol Rev 2000;80:853–924
2. DiGirolamo DJ, Kiel DP, Esser KA. Bone and skeletal muscle: neigh- bors with close ties. J Bone Miner Res 2013;28:1509–18.
3. Girgis CM, Baldock PA, Downes M. Vitamin D, muscle and bone: integrating effects in development, aging and injury. Mol Cell Endocrinol 2015;410:3–10
4. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metab- olism. Endocr Rev 2013;34:33–83
5. Al-Eisa ES, Alghadir AH, Gabr SA. Correlation between vitamin D levels and muscle fatigue risk factors based on physical activity in healthy older adults. Clin Interv Aging 2016;11:513–22

I QUADERNI DI quotidianosanità.it

33

VITAMINA D
NUOVE PROSPETTIVE

Quotidiano Sanità edizioni

www.qsedizioni.it
www.quotidianosanità.it

Realizzato in collaborazione con

aristea

www.aristea.com