

# LA VITAMINA D E LE INFEZIONI RICORRENTI: rischio nell'ipovitaminosi ed effetti del trattamento

**Diego Peroni**

Professore di Pediatria, Università di Pisa; Direttore UO di Pediatria, AOUP

## LE BASI IMMUNOLOGICHE

La vitamina D (VD) ha un ruolo sempre più chiaro nella regolazione di processi dell'organismo che riguardano organi non solo coinvolti nell'omeostasi del calcio, come osso, intestino e rene. Infatti il recettore della VD (VDR), il recettore a livello del nucleo della vitamina che media molte, se non tutte, le funzioni del suo ligando preferenziale, 1,25-diidrossivitamina D [1,25(OH)2D] o calcitriolo, è presente in molti tessuti del corpo. E molti di questi tessuti contengono l'enzima, CYP27B1, che converte il maggior metabolita circolante della VD, 25-idrossivitamina D (25OHD) o calcidiolo, nella forma attiva 1,25(OH)2D. La VD è in grado di influenzare la suscettibilità e la severità delle infezioni attraverso meccanismi multipli che coinvolgono sia il sistema immunitario di tipo innato che adattativo<sup>1</sup>. Come agente pleiotropico la VD è in grado di attivare i linfociti T di memoria (Tregs), di modulare l'azione dei *Toll-like receptors* (TLR) presenti sulle cellule dendritiche, di regolare la produzione di citochine (diminuzione delle citochine infiammatorie, aumento della IL-10), attivare fattori dell'immunità innata come catelicidine e difensine.

## L'ASSOCIAZIONE TRA IPOVITAMINOSI D E INFEZIONI RICORRENTI

Dati americani su una vasta popolazione di soggetti di età superiore a 12 anni, hanno ben evidenziato che il fatto di avere dei livelli sierici di VD deficitari o insufficienti costituiva un fattore di rischio per sviluppare un maggior numero di infezioni delle alte vie respiratorie nei giorni precedenti la valutazione. L'associazione tra infezioni di questo tipo e ipovitaminosi era particolarmente significativa nei soggetti con asma o bronchite cronica ostruttiva

(BPCO)<sup>2</sup>. Questo dato è stato poi confermato da diversi altri studi effettuati soprattutto in età pediatrica considerando anche altre patologie ricorrenti come gastroenteriti, otiti medie e infezioni delle basse vie respiratorie. Nel follow-up clinico i livelli sierici di VD più bassi si accompagnavano a un rischio aumentato di infezioni di questo genere.

È stato sottolineato come la correlazione sia particolarmente significativa per i casi che presentano una maggiore severità clinica. Uno studio in pazienti pediatriche di età inferiore ai 5 anni, ospedalizzate per infezioni delle basse vie respiratorie, ha evidenziato una serie di aspetti clinici decisamente più complicati nei pazienti che presentavano bassi livelli di VD, magari in associazione con bassi livelli di vitamina A. L'outcome clinico, inteso come necessità di ricorrere alla terapia intensiva e/o al supporto ventilatorio, era particolarmente impegnativo nei bambini che presentavano ipovitaminosi associata all'isolamento colturale di virus respiratorio sinciziale o metapneumovirus<sup>3</sup>. L'associazione tra bassi livelli di VD e mancata risposta al trattamento e durata della patologia è stata evidenziata anche recentemente da uno studio sulle polmoniti severe in bambini<sup>4</sup>, inducendo questi autori alla considerazione che i livelli di VD nei bambini, specie se a rischio per infezioni ricorrenti, vadano valutati ed eventualmente supplementati. È certo che anche i livelli sierici della madre possano influenzare il destino clinico del neonato: alti livelli di VD nella madre dimezzano il rischio che il bambino sviluppi broncospasmo o asma persistente.

Allo stesso modo, bassi livelli nella madre o nel sangue del cordone si associano a un più frequente e grave rischio di broncospasmo, a una funzionalità polmonare più compromessa

**Corrispondenza**  
**DIEGO PERONI**

diego.peroni@unipi.it

e a un più alto rischio di infezioni respiratorie nei primi sei mesi di vita <sup>5</sup>. A questo proposito vi sono autori che hanno evidenziato come l'ipovitaminosi D possa costituire nel corso dei primi 10 anni di vita uno dei fattori di rischio principali nello sviluppo di asma. La VD nella storia naturale del bambino può proteggerlo dall'asma prevenendo lo sviluppo della sensibilizzazione allergica, favorendo la crescita di un microbioma intestinale e delle vie aeree più favorevole, sviluppando una funzionalità polmonare normale, regolando sviluppo e risposta del sistema immunitario <sup>6</sup>. Infatti in uno studio longitudinale la valutazione dei livelli di VD a 6 mesi, 1, 2, 3, 4, 5, e 10 anni ha evidenziato come nei soggetti con episodi ripetuti di ipovitaminosi nella prima decade di vita vi sia un rischio significativamente aumentato di asma, eczema, sensibilizzazione allergica che persistono poi oltre i 10 anni di vita <sup>7</sup>.

La supplementazione con vitamina D in epoca prenatale può essere utile nella prevenzione delle infezioni ricorrenti del bambino. Una recente meta-analisi ha evidenziato come l'apporto di vitamine e di microelementi, particolarmente VD, possano essere utili nella prevenzione del broncospasmo infantile (*wheezing*) ma non l'asma bronchiale, dove forse altri fattori di rischio nel corso della vita del soggetto possono inserirsi. I due studi più recenti di supplementazione con VD in epoca prenatale hanno messo a confronto l'effetto della terapia, comune nei paesi anglosassoni durante la gravidanza di 400 UI/die, rispetto alla supplementazione con 2400 UI/die o 4000 UI/die. Nel primo studio il rischio di *wheezing* persistente si è ridotto, ma non in maniera significativa, anche a causa di un ampio intervallo di confidenza nei risultati ottenuti <sup>8</sup>. Nel secondo studio, utilizzando una supplementazione a dosaggio maggiore, si è invece sfiorata la significatività per una riduzione nel gruppo trattato per asma o *wheezing* ricorrente nel corso dei primi 3 anni di vita <sup>9</sup>. In un terzo studio invece una supplementazione generosa (4400 UI/die) è stata efficace nella riduzione di incidenza di *wheezing* nei nati da madri afroamericane che avevano fin dal primo trimestre di gravidanza dei valori sierici di VD buoni <sup>10</sup>.

La supplementazione in gravidanza e che continua poi nella prima infanzia ha dato indicazioni di efficacia nel raggiungere dei livelli di VD normali nella mamma e nel bam-

bino fin dalla nascita, maggior tempo intercorso prima della prima infezione virale, minor rischio di sensibilizzazione allergica nel bambino <sup>11</sup>.

La supplementazione con vitamina D nel bambino può essere utile nella prevenzione delle infezioni ricorrenti.

Due studi storici hanno valutato gli effetti della supplementazione con VD nella prevenzione delle infezioni respiratorie in situazioni regionali particolari. In Mongolia la somministrazione di latte fortificato con VD (300 UI/die) ha dato un effetto protettivo significativo nei confronti delle infezioni respiratorie acute, riducendone il rischio <sup>12</sup>. Invece, un altro studio condotto in Afghanistan con la somministrazione di 100000 UI ogni 3 mesi non ha dato effetti protettivi sull'incidenza di polmoniti <sup>13</sup>. Un altro studio più recente ha messo a confronto due regimi diversi di supplementazione: uno con 2000 UI/die, l'altro con 400 UI/die. Non c'è stato un effetto indotto dalla dose, quindi nessuna differenza nel dosaggio, in termini di prevenzione dell'incidenza di malattie respiratorie <sup>14</sup>.

Nel bambino con asma la supplementazione con VD alla terapia di fondo ha portato a una riduzione significativa delle riesacerbazioni bronchiali causate da agenti infettivi.

Una meta-analisi del 2013 ha affrontato l'effetto della supplementazione sulle infezioni del tratto respiratorio, affermando un effetto positivo statisticamente rilevante, specie nella somministrazione di dosi di VD quotidiane anziché in bolo <sup>15</sup>. Una revisione della letteratura e meta-analisi più recente che ha enucleati dati raccolti da quasi 11000 pazienti in 25 studi randomizzati, ha evidenziato un effetto protettivo totale della supplementazione con VD contro le infezioni respiratorie acute ma con un NNT (numero di pazienti da trattare per avere un paziente protetto) di 33, quindi molto alto <sup>16</sup>. È chiaro che nelle revisioni sistematiche sono considerati studi molto diversi per dose, tempi e modalità di somministrazione. Il beneficio però è stato maggiore nei pazienti che ricevevano o giornalmente o settimanalmente la supplementazione rispetto alle dosi in bolo (NNT = 20), e particolarmente significativo in quelli con una grave deficienza di VD (NNT = 4). C'è senz'altro bisogno di approfondire i vantaggi clinici con trial clinici di supplementazione randomizzati, anche se questi risultati sono importanti in termini di applicazione di misure di salute pubbl-

ca, vista la facilità con la quale nella nostra popolazione si ritrovano valori di ipovitaminosi D. Questi dati di revisione non cambieranno la nostra pratica clinica, ma la considerazione che a livello generale di popolazione un incremento dei livelli sierici di 25 idrossivitamina D possa ridurre il rischio di infezioni respiratorie e di influenza in particolare, ha portato alcuni autori a considerare il risparmio sulla spesa sanitaria della supplementazione con VD. Questi autori canadesi hanno infatti analizzato i costi delle infezioni respiratorie ricorrenti in termini di utilizzo delle risorse sanitarie, assenza da scuola, dal lavoro per i genitori, uso di farmaci <sup>17</sup>. Essendo queste patologie molto frequenti, esse hanno un impatto economico notevole, ma sul quale l'utilizzo della fortificazione degli alimenti o la supplementazione con VD hanno dei margini di efficacia, intesa anche come risparmio economico e di risorse sanitarie, di grande vantaggio.

## CONCLUSIONI

La VD offre quindi delle prospettive concrete in termini di prevenzione e cura delle infezioni ricorrenti dell'apparato respiratorio. Aspetti ancora non chiariti a sufficienza sono quelli che riguardano la supplementazione con VD sia alla madre in gravidanza che al bambino. I dati che abbiamo sono molto eterogenei per cui le evidenze sono di qualità molto bassa e non univoche. Servono altri studi di supplementazione su larga scala che chiariscano aspetti importanti come timing, durata, dosaggio della terapia. Una delle strategie di supplementazione più interessanti riguarda il periodo della vita prenatale e le prime fasi della vita: livelli adeguati di VD in queste fasi possono costituire una finestra di intervento (*window of opportunity*) durante la quale le risposte del sistema immunitario possono essere programmate in maniera stabile e duratura.

I valori sierici di normalità della VD sono probabilmente centrali nell'ottenimento di efficacia clinica al di là di quello che è richiesto per il metabolismo osseo. Anche se circa 1/3 della popolazione dei paesi occidentali, Italia compresa, presenta dei livelli di VD deficitari (livelli sierici < 20 ng/ml – 50 nmol/L), è stato suggerito che i livelli efficaci nel sostenere una risposta adeguata del sistema immunitario debbano essere maggiori (perlomeno 30-40 ng/ml – 75-100 nmol/L).

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Gröber U, Spitz J, Reichrath J, et al. *Vitamin D: Update 2013: from rickets prophylaxis to general preventive healthcare*. *Dermatoendocrinol* 2013;5:331-47.
- <sup>2</sup> Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. *Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Arch Intern Med* 2009;169:384-90.
- <sup>3</sup> Hurwitz JL, Jones BG, Penkert RR, et al. *Low Retinol-Binding Protein and Vitamin D levels are associated with severe outcomes in children hospitalized with lower respiratory tract infection and respiratory syncytial virus or human metapneumovirus detection*. *J Pediatr* 2017;187:323-7.
- <sup>4</sup> Haugen J, Basnet S, Hardang IM, et al. *Vitamin D status is associated with treatment failure and duration of illness in Nepalese children with severe pneumonia*. *Pediatr Res* 2017;82:986-93.
- <sup>5</sup> Lai SH, Liao SL, Tsai MH, et al. *Low cord-serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with poor lung function performance and increased respiratory infection in infancy*. *PLoS One* 2017;12:e0173268.
- <sup>6</sup> Litonjua AA, Weiss ST. *Vitamin D status through the first 10 years of life: a vital piece of the puzzle in asthma inception*. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:459-61.
- <sup>7</sup> Hollams EM, Teo SM, Kusel M, et al. *Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:472-81.
- <sup>8</sup> Chawes BL, Bønnelykke K, Stokholm J, et al. *Effect of vitamin D3 supplementation during pregnancy on risk of persistent wheeze in the offspring*. *JAMA* 2016;315:353-61.
- <sup>9</sup> Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, et al. *Effect of prenatal supplementation with Vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years*. *JAMA* 2016;315:362-70.
- <sup>10</sup> Wolsk HM, Harshfield BJ, Laranjo N, et al. *Vitamin D supplementation in pregnancy, prenatal 25(OH)D levels, race, and subsequent asthma or recurrent wheeze in offspring: Secondary analyses from the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial*. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1423-9.
- <sup>11</sup> Grant CC, Crane J, Mitchell EA, et al. *Vitamin D supplementation during pregnancy and infancy reduces aeroallergen sensitization: a randomized controlled trial*. *Allergy* 2016;71:1325-34.
- <sup>12</sup> Camargo CA Jr, Ganmaa D, Frazier AL, et al. *Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia*. *Pediatrics* 2012;130:e561-7.
- <sup>13</sup> Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, et al. *Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial*. *Lancet* 2012;379:1419-27.
- <sup>14</sup> Aglipay M, Birken CS, Parkin PC, et al. *Effect of high-dose vs standard-dose wintertime Vitamin D supplementation on viral upper respiratory tract infections in young healthy children*. *JAMA* 2017;318:245-54.
- <sup>15</sup> Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, et al. *Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *PLoS One* 2013;8:e65835.
- <sup>16</sup> Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. *Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data*. *BMJ* 2017;356:i6583.
- <sup>17</sup> Grant WB, Whiting SJ, Schwalfenberg GK, et al. *Estimated economic benefit of increasing 25-hydroxyvitamin D concentrations of Canadians to or above 100 nmol/L*. *Dermatoendocrinol* 2016;8:e1248324.