

VITAMINA D E MALATTIE REUMATICHE

Andrea Giusti, Dario Camellino, Giuseppe Girasole, Gerolamo Bianchi

S.C. Reumatologia, Dipartimento dell'Apparato Locomotore, "La Colletta" - ASL3 Genovese, Genova

Riassunto

L'esistenza di una relazione tra vitamina D e malattie reumatologiche, inizialmente postulata sulla base degli studi epidemiologici, è stata largamente confermata attraverso studi sperimentali e clinici. In generale, la letteratura descrive un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D nei pazienti affetti da malattie reumatologiche infiammatorie o autoimmunitarie, e una correlazione tra lo stato vitaminico D e l'attività/severità di malattia.

Gli studi randomizzati e controllati che hanno testato l'effetto della supplementazione con colecalciferolo (verso placebo) in pazienti affetti da malattie reumatologiche hanno dimostrato benefici di rilievo della vitamina D sia sugli indici clinimetrici che su alcuni outcome clinici. Sebbene la complessità delle malattie reumatologiche infiammatorie e autoimmunitarie e alcuni limiti metodologici degli studi pubblicati ostacolano in modo considerevole generalizzazioni circa il potenziale terapeutico del colecalciferolo in queste patologie, i dati preliminari degli studi, unitamente alla sicurezza e al basso costo del colecalciferolo, supportano fortemente l'uso del colecalciferolo in pazienti affetti da queste malattie, in considerazione dei potenziali e rilevanti benefici clinici.

Corrispondenza

Andrea Giusti

andreaagiusti6613@gmail.com

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

How to cite this article: Giusti A, Camellino D, Girasole G, et al. Vitamina D e malattie reumatiche. *Vitamin D - UpDates* 2020;3:11-15. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2020-01>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.

INTRODUZIONE

Le due funzioni principali tradizionalmente riconosciute alla vitamina D sono la regolazione dell'omeostasi calcio-fosforo e il controllo del metabolismo minerale scheletrico, classicamente definite "effetti scheletrici"¹⁻³. In questo contesto, l'effetto della vitamina D nell'omeostasi del calcio è rilevante non solo per le implicazioni "ossee", ma anche per alcune funzioni metaboliche cellulari e neuro-muscolari.

Nel corso degli ultimi trent'anni, sono state evidenziate alcune funzioni della vitamina D su omeostasi/metabolismo di numerosi tessuti e organi, che nel complesso sono state definite "extra-scheletriche". La vitamina D sembrerebbe avere un effetto sulla proliferazione e differenziazione cellulare e sul sistema cardiocircolatorio, e un effetto modulatore sul sistema immunitario¹⁻³.

Gli "effetti extra-scheletrici", inizialmente ipotizzati sulla base delle evidenze derivanti da modelli animali⁴, sono stati successivamente

confermati da numerosi studi epidemiologici⁵. Tuttavia, a fronte delle numerose e solide evidenze epidemiologiche che hanno confermato una correlazione tra il mantenimento di valori appropriati di 25-idrossi-vitamina D sierica [25(OH)D] e la minore incidenza di alcune patologie, i dati derivanti dagli studi randomizzati e controllati (RCT) sono piuttosto eterogenei e talvolta anche contrastanti⁵.

L'obiettivo di questa revisione narrativa è descrivere la relazione esistente tra la vitamina D e alcune malattie reumatologiche infiammatorie e autoimmunitarie (IRD) e riassumere le evidenze relative ai benefici della supplementazione con colecalciferolo nelle IRD.

VITAMINA D E SISTEMA IMMUNITARIO

Le osservazioni cliniche e i dati sperimentali suggeriscono come la vitamina D giochi un ruolo critico nella modulazione della funzione immunitaria⁶⁻⁸. La vitamina D, infatti, attraverso il suo metabolita attivo, il calcitriolo [1,25(OH)₂D], sembrerebbe in grado di in-

fluenzare l'attività della maggioranza delle cellule del sistema immunitario.

Due osservazioni supportano questa ipotesi ⁶⁻⁸:

- il recettore della vitamina D (VDR) è espresso dalla maggior parte delle cellule immunitarie, tra cui linfociti B e T, monociti, macrofagi e cellule dendritiche;
- alcune cellule del sistema immunitario sarebbero in grado di convertire la 25(OH)₂D in 1,25(OH)₂D, il metabolita attivo che produce l'effetto finale della vitamina D a livello cellulare.

La funzione modulante della vitamina D riguarderebbe sia l'immunità innata che l'immunità adattativa ⁶⁻⁸.

Il ruolo della vitamina D quale regolatore dell'immunità innata è stato ampiamente caratterizzato ⁶⁻⁸. Il calcitriolo è in grado di stimolare la produzione di peptidi antimicrobici da parte dei macrofagi/monociti e di incrementare la chemiotassi, l'autofagia e la fusione fagolisosomiale delle cellule del sistema immunitario. Il 1,25(OH)₂D sarebbe in grado anche di influenzare la composizione del microbiota intestinale, ridurre la permeabilità intestinale, e, più in generale, "facilitare" la funzione di barriera dei tessuti contro i patogeni ⁶.

Per quanto riguarda il sistema immunitario adattativo, i dati sperimentali appaiono più eterogenei, pur supportando un effetto sulla funzione immunitaria ⁶⁻⁸. Il calcitriolo sarebbe in grado di sopprimere l'attivazione dei T helper 1 (Th1) e di modulare l'attività delle cellule Th2 (upregolazione), Th17 (soppressione) e Treg (stimolazione della funzione) ⁶. Il 1,25(OH)₂D ha inoltre dimostrato di ridurre la proliferazione e differenziazione dei linfociti B, determinando anche una minore espressione di auto-anticorpi ⁶⁻⁸.

In conclusione, sebbene i dati disponibili non sempre siano supportati da solide evidenze, nel complesso sembrerebbero indicare come la vitamina D giochi un ruolo nella difesa contro agenti patogeni e nella riduzione dei processi infiammatori/autoimmunitari dell'organismo, attività che fondamentalmente richiamano a un'azione immuno-modulante.

IPOVITAMINOSI D NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE INFIAMMATORIE E AUTOIMMUNITARIE

Gli studi epidemiologici hanno confermato in modo univoco un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D in numerose IRD.

In media, i pazienti affetti da artrite reuma-

toide (AR), artrite psoriasica (AP), spondilite anchilosante (SA), sclerosi sistemica (SS) e *lupus* (LES) sembrerebbero avere un valore di 25(OH)D inferiore di almeno 8-10 ng/ml rispetto ai rispettivi controlli sani. ⁹⁻¹⁴

In un'analisi post-hoc dello studio CARMA (Fig. 1) ⁹, lo stato vitaminico D di 2.234 pazienti affetti da AR, AP e SA è stato confrontato con quello di 667 soggetti sani. La prevalenza di deficienza di vitamina D (< 20 ng/ml) oscillava tra il 40 e il 41% nei pazienti (AR, AP e SA), mentre risultava del 27% nei soggetti sani (P < 0,001). Il dato si dimostrava ancora più rilevante se si pensa che l'età media della popolazione era largamente inferiore a 60 anni e che in percentuale variabile i pazienti erano trattati con supplementi di vitamina D. Nel caso della AR, dove si riscontrava la percentuale più elevata di pazienti in terapia con colecalciferolo (42%), la relazione tra AR e ipovitaminosi D era particolarmente solida anche nell'analisi multivariata (OR = 1,5 - 95% IC 1,1-2,0) ⁹.

L'elevata prevalenza di ipovitaminosi D in pazienti affetti da AR è stata chiaramente confermata da una recente meta-analisi condotta su 15 studi osservazionali (1.100 AR e 1.000 controlli sani) ¹². Gli autori hanno confermato valori medi di 25(OH)D significativamente inferiori nei pazienti AR rispetto ai controlli, con una prevalenza di deficienza significativamente superiore nei pazienti AR (AR 55% vs sani 33%; OR = 2,5 - 95% IC 1,1-5,3).

Studi analoghi condotti in pazienti con LES o SS hanno portato alle stesse conclusioni ^{10,11,13,14}.

Islam et al. hanno recentemente condotto una revisione degli studi che hanno investigato la prevalenza di ipovitaminosi D nel LES ¹³. Complessivamente hanno analizzato 34 studi (2.265 LES e 1.846 controlli sani). Il valore medio di 25(OH)D nei pazienti LES era mediamente inferiore di circa 10 ng/ml rispetto ai controlli. La differenza tra LES e controlli diventava particolarmente rilevante nei pazienti in terapia con idrossiclorochina, corticosteroidi o altro immunosoppressore, in assenza di appropriata supplementazione con vitamina D (differenza media rispetto ai soggetti sani: 16 ng/ml) ¹³.

Risultati analoghi sono stati descritti in un'altra meta-analisi che ha revisionato i dati relativi a SS e ipovitaminosi D (6 studi, 554 SS e 321 sani). ¹⁴ La differenza media standardizzata tra pazienti SS e soggetti sani era di circa 9 ng/ml, con una certa variabilità legata anche alle caratteristiche della SS.

IPOVITAMINOSI D E INCIDENZA DI MALATTIE REUMATOLOGICHE INFIAMMATORIE E AUTOIMMUNITARIE

I dati fino ad ora descritti, pur identificando chiaramente una relazione tra ipovitaminosi D e alcune IRD, non sono in grado di definire un rapporto causa-effetto. In altre parole non chiariscono l'eventuale nesso patogenetico tra prolungata deficienza di 25(OH)D e l'insorgenza della malattia.

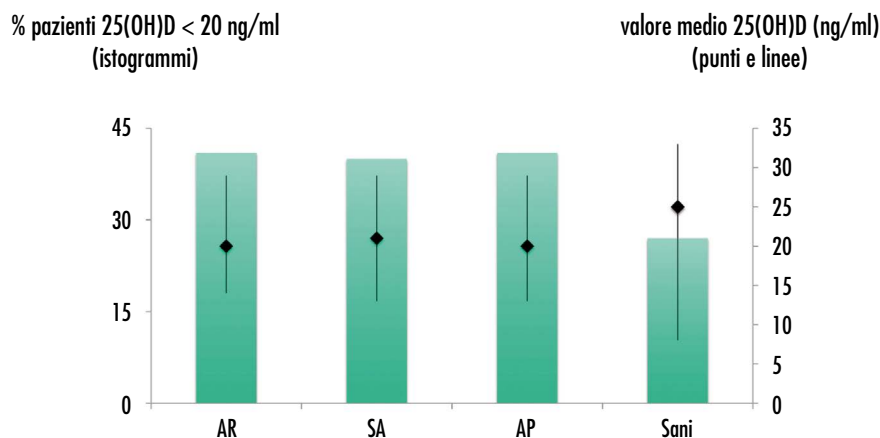


FIGURA 1. Percentuale di pazienti con deficienza [25(OH)D < 20 ng/ml] di vitamina D (istogrammi) e valore medio (95% IC) di 25(OH)D (ng/ml) (punti e linee) in soggetti sani e affetti da AR, SA e AP (studio CARMA) (da Urruticoechea-Arana et al., 2015, mod.) ⁹.

Dimostrare un rapporto causa-effetto nel caso della vitamina D non è semplice, in quanto richiede studi longitudinali a lungo termine condotti sulla popolazione generale. In questo contesto, pertanto, i dati relativi all'incidenza di IRD nella popolazione sana, in funzione dei valori basali di 25(OH)D o dell'intake di coledaliferolo, sono assolutamente scarsi.

Due studi hanno dimostrato una correlazione tra esposizione ai raggi UVB o intake di vitamina D₃ (alimentare o con supplementi) e il rischio di sviluppare AR^{15,16}. Lo studio *Nurses' Health Study* (NHS), condotto su una popolazione di più di 100 mila donne, ha dimostrato una minore incidenza di AR nei soggetti con maggiore esposizione cumulativa media agli UVB rispetto alle donne con la minore esposizione (HR = 0,8 - 95% IC 0,7-0,9)¹⁵. Questi risultati non sono stati confermati nello studio gemello NHSII¹⁵.

Il *Iowa Women's Health Study*, analizzando l'incidenza di AR in funzione dell'intake di vitamina D in una popolazione di più di 29.000 donne, ha evidenziato come un maggiore intake di vitamina D (attraverso sia la dieta che la supplementazione) fosse associato a un ridotto rischio di AR (RR = 0,7 - 95% IC 0,4-1,0)¹⁶.

In contrapposizione con quanto descritto va sottolineato come post-hoc analisi dei NHS e NHSII e altri studi non abbiano confermato la relazione tra vitamina D e rischio di AR o LES¹⁷⁻¹⁹, sottolineando pertanto la necessità di disegnare e condurre nuovi studi ad hoc per investigare il rapporto causa-effetto tra ipovitaminosi D e incidenza di IRD.

STATO VITAMINICO D E ATTIVITÀ/SEVERITÀ DI MALATTIA

L'esistenza di una relazione tra stato vitaminico D [25(OH)D sierica] e attività o severità di malattia è stata documentata in numerosi studi condotti prevalentemente (ma non solo) in pazienti affetti da AR, LES e SS^{10-12,20-23}. La gran parte degli studi che hanno esaminato il rapporto tra 25(OH)D e attività di malattia nei pazienti affetti da AR ha evidenziato l'esistenza di una correlazione inversa tra stato vitaminico D e DAS28, VAS e/o VES^{12,20-22}. Nello studio COMORA, per esempio, condotto su 1.413 pazienti AR, il valore medio di DAS28 nei soggetti normovitaminosi D era significativamente inferiore rispetto ai soggetti ipo-vitaminosi D (Fig. 2)²². Una relazione analoga (correla-

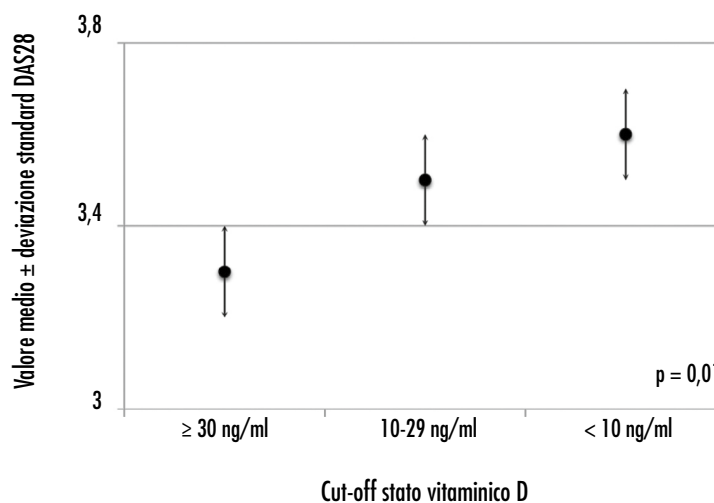


FIGURA 2.

Valore medio di DAS28 ± deviazione standard nei pazienti affetti da AR in funzione dello stato vitaminico D. Cut-off vitamina D: 25(OH)D ≥ 30 ng/ml; 30 ng/ml > 25(OH)D ≥ 10 ng/ml; 25(OH)D < 10 ng/ml (da Hajjaj-Hassouni et al., 2017, mod.)²².

zione inversa) è stata descritta anche per gli ACPA da Wang et al.²¹.

Anche nel caso della SS e del LES i dati clinici hanno evidenziato una correlazione inversa tra 25(OH)D e attività di malattia o outcome clinici (ulcere sclerodermiche e indici clinimetrici)^{10,11,23}. Nel caso della SS, per esempio, Caimmi et al. hanno analizzato la relazione tra variazione del valore di 25(OH)D nel corso del tempo e incidenza di ulcere digitali in 65 pazienti SS, dimostrando come una riduzione della 25(OH)D (48% dei pazienti) nel corso dei 5 anni di follow-up fosse associata a un maggior rischio di sviluppare ulcere digitali (OR = 16,6 - 95% IC 1,7-164,5)¹¹. In un altro studio, che ha confrontato il valore medio di 25(OH)D in funzione dell'attività di malattia misurata con SLEDAI in 199 pazienti LES, è stato evidenziato un progressivo decremento della 25(OH)D con il progressivo peggioramento dello SLEDAI (Fig. 3)¹⁰.

TRATTAMENTO CON VITAMINA D NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE INFIAMMATORIE E AUTOIMMUNITARIE

Nel complesso, le evidenze epidemiologiche e cliniche descritte hanno aperto la strada verso l'ipotesi di poter ridurre l'attività di malattia, ed eventualmente migliorare gli outcome clinici, attraverso la supplementazione con coledaliferolo

in pazienti con deficienza di vitamina D affetti da IRD⁷.

Il potenziale terapeutico del coledaliferolo e dei suoi metaboliti nelle IRD è stato oggetto di recente revisione della letteratura in una review che ha descritto i principali RCT condotti in pazienti affetti da LES, AR, Morbo di Crohn, sclerosi multipla e diabete tipo 1⁷.

Nel caso del LES, sono state testate verso placebo dosi di coledaliferolo comprese tra 2.000 UI e circa 7.000 UI al giorno, in studi della durata compresa tra 3 e 12 mesi. Due di questi studi, e in particolare quello di durata più lunga (12 mesi) e quello con la dose giornaliera di coledaliferolo più elevata (50.000 UI a settimana), hanno chiaramente evidenziato un effetto benefico del coledaliferolo sull'attività di malattia (SLEDAI e ECLAM), sulla VES e sui sintomi clinici. L'unico studio che non ha confermato questi dati presentava numerose criticità, tra cui la breve durata della supplementazione e l'inclusione di pazienti con malattia non attiva⁷.

Gli studi RCT di supplementazione con coledaliferolo o suoi metaboliti nella AR hanno riportato dati meno solidi, benché estremamente incoraggianti, probabilmente anche in relazione ai numerosi limiti degli RCT (numerosità dei pazienti, durata del follow-up e valore basale di 25(OH)D relativamente alto)⁷. In generale, questi RCT hanno evi-

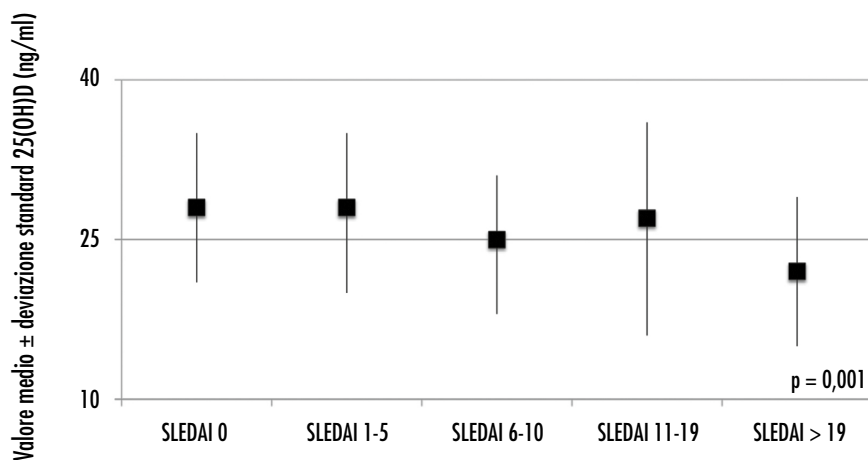


FIGURA 3.

Valori medi di 25(OH)D (ng/ml \pm deviazione standard) in pazienti affetti da LES categorizzati sulla base della attività di malattia misurata con SLEDAI (da Eloi et al., 2017, mod.)¹⁰.

denziato un trend positivo su parametri quali il DAS28, la VES e i sintomi clinici, che tuttavia non raggiungeva la significatività statistica⁷.

Più recentemente, tuttavia, uno studio prospettico di supplementazione con 100.000 UI di colecalciferolo al mese, in pazienti AR, ha evidenziato un effetto benefico sulla VAS e sul DAS28²⁴. Uno degli aspetti più rilevanti di questo studio è la dimostrazione di effetti differenti del colecalciferolo sul DAS28 e sulla VAS in funzione del valore basale della 25(OH)D: maggiori benefici del colecalciferolo sul DAS28 nei pazienti con 25(OH)D basale > 20 ng/ml, e maggiori benefici del colecalciferolo sulla VAS nei pazienti con 25(OH)D basale < 20 ng/ml²⁴.

CONCLUSIONI

Con i limiti dovuti alla complessità ed eterogeneità delle IRD, i dati della letteratura sembrerebbero confermare in maniera univoca un ruolo della vitamina D in malattie quali AR, SS e LES. Il significato della vitamina D in altre IRD (AP e SA) sarebbe meno chiaro prevalentemente per il ridotto numero di studi pubblicati e per la modesta qualità degli stessi, ed è pertanto verosimile che anche in queste patologie la vitamina D giochi un ruolo rilevante²⁰. Nel complesso si può affermare che i livelli sierici di 25(OH)D sembrerebbero influenzare l'attività e la severità di alcune IRD, e po-

tenzialmente anche alcuni outcome clinici, mentre meno chiaro è il rapporto causa-effetto nella patogenesi delle IRD.

Sulla base dei dati derivati dai RCT, la supplementazione con colecalciferolo dovrebbe essere offerta a tutti i pazienti affetti da IRD che non presentino un valore basale di 25(OH)D ottimale, sia per le implicazioni reumatologiche che per quelle "scheletriche". L'eventuale utilizzo del colecalciferolo nei pazienti IRD normo- vitaminosici D finalizzato a migliorare il decorso clinico e gli outcome della malattia dovrà invece essere oggetto di RCT disegnati ad hoc e condotti su casistiche appropriate.

Bibliografia

- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(Suppl 6):1678S-88S.
- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79:362-71.
- Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Reumatismo* 2011;63:129-47.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al.

Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-76.

- Autier P, Boniol M, Pizot C, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:76-89.
- Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients* 2018;10.
- Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, et al. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol* 2017;7:697.
- Flamann C, Peter K, Kreutz M, et al. Regulation of the immune balance during allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by vitamin D. *Front Immunol* 2019;10:2586.
- Urruticoechea-Arana A, Martín-Martínez MA, Castañeda S, et al. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the cardiovascular in rheumatology [CARMA] study. *Arthritis Res Ther* 2015;17:211.
- Eloi M, Horvath DV, Ortega JC, et al. 25-Hydroxvitamin D serum concentration, not free and bioavailable vitamin D, is associated with disease activity in systemic lupus erythematosus patients. *PLoS One* 2017;12:e0170323.
- Caimmi C, Bertoldo E, Pozza A, et al. Vitamin D serum levels and the risk of digital ulcers in sistemi sclerosis: a longitudinal study. *Int J Rheum Dis* 2019;22:1041-5.
- Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:827-33.
- Islam MA, Khandker SS, Alam SS, et al. Vitamin D status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2019;18:102392.
- An L, Sun MH, Chen F, et al. Vitamin D levels in systemic sclerosis patients: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:3119-25.
- Arkema EV, Hart JE, Bertrand KA, et al. Exposure to ultraviolet-B and risk of developing rheumatoid arthritis among women in the Nurses' Health Study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:506-11.
- Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:72-7.

- ¹⁷ Hiraki LT, Arkema EV, Cui J, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D level and risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:2243-8.
- ¹⁸ Hiraki LT, Munger KL, Costenbader KH, et al. Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of adult-onset systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1829-36.
- ¹⁹ Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, et al. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 2008;67:530-5.
- ²⁰ Rossini M, Gatti D, Viapiana O, et al. Vitamin D and rheumatic diseases. *Reumatismo* 2014;66:153-70.
- ²¹ Wang Y, Zhang F, Wang S, et al. Serum vitamin D level is inversely associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody level and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arch Rheumatol* 2015;31:64-70.
- ²² Hajjaj-Hassouni N, Mawani N, Allali F, et al. Evaluation of vitamin D status in rheumatoid arthritis and its association with disease activity across 15 countries: "The COMORA Study". *Int J Rheumatol* 2017;2017:5491676.
- ²³ Trombetta AC, Smith V, Gotelli E, et al. Vitamin D deficiency and clinical correlations in systemic sclerosis patients: a retrospective analysis for possible future developments. *PLoS One* 2017;12:e0179062.
- ²⁴ Adami G, Rossini M, Bogliolo L, et al. An exploratory study on the role of vitamin D supplementation in improving pain and disease activity in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2019;29:1059-62.