

La vitamina D e il COVID-19: un raggio di sole nella tempesta?

VITAMIN D

UpDates

2020;3(4):128-131

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2020-7>

Angelo Fassio, Davide Gatti

UOC Reumatologia, Università di Verona

La patologia COVID-19 (COroNaVirus Disease-2019), come in molte patologie emergenti, presenta caratteristiche biologiche, manifestazioni cliniche e di imaging strumentale assolutamente uniche. COVID-19 è la conseguenza, in alcuni soggetti, dell'infezione da Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-Virus-2 (SARS-CoV-2), a oggi il settimo tipo di coronavirus in grado di infettare l'uomo¹. L'infezione si è rapidamente diffusa a tutto il pianeta partendo dalla Cina². Il virus ha un'elevata trasmissibilità, principalmente attraverso *droplets* emesse con la fonazione e il respiro, o tramite contatto diretto (sebbene nelle fasi più avanzate dell'infezione il virus sia riscontrabile anche nelle feci e questo non esclude una possibile via di infezione oro-fecale)¹. COVID-19 ha un'incubazione che va da 1 giorno a 2 settimane, con un picco tra il 3° e 7° giorno. Lo spettro di espressione clinica varia da forme del tutto asintomatiche fino a quadri drammatici come l'Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). I sintomi più comuni nelle forme lievi-moderate sono febbre, astenia e la tosse secca, alle quali possono seguire o accompagnare cefalea, congestione nasale, faringodinia, mialgie e artralgie. Raramente vi è in coinvolgimento gastro-intestinale (specie nei bambini) con nausea, vomito e diarrea¹. Una proporzione variabile di soggetti infettati, spesso durante la seconda settimana di malattia, sviluppa difficoltà respiratoria, ipossia, desaturazione e tachipnea. Questi sono i segni tipici del coinvolgimento polmonare severo che può arrivare fino alla polmonite bilaterale di tipo interstiziale e che a sua volta può purtroppo evolvere in ARDS, caratterizzata da morbidità e mortalità considerevoli¹. Frequente è anche la presenza di disturbi del sistema coagulativo e una trombocitopenia con conseguente aumentato rischio di emorragia, associata o meno ad altri disordini ematologici, come trombosi periferica, trombosi venosa profonda, tromboembolia polmonare e coagulazione intravasale disseminata (DIC)¹.

Considerate le attuali limitazioni dei trattamenti antivirali a oggi disponibili, la gestione clinica si basa essenzialmente sul controllo della risposta infiammatoria abnorme e sul supporto respiratorio in ambiente ospedaliero. Questo spiega perché la pandemia abbia finito per sconvolgere anche le economie e i sistemi sanitari più consolidati, imponendo un ripensamento sull'allocazione degli sforzi e delle risorse. Sembra scontato in un momento di crisi abbassare l'attenzione da tutte quelle condizioni che non sono considerate "essenziali". Tuttavia, siamo davvero sicuri che questa strategia sia corretta? Su questo tema (in particolare per quanto riguarda il problema osteoporosi) è stato pubblicato un interessante editoriale³ dove viene riportata una massima di Jawaharlal Neru (erede spirituale di Gandhi), che affermava: "in una crisi, ogni piccola cosa conta". Questa citazione dovrebbe far riflettere, soprattutto perché, a oggi, sono ancora pochi i dati a disposizione non solo relativamente ai trattamenti concretamente efficaci, ma anche riguardo i fattori in grado di condizionare la suscettibilità all'infezione e la sua gravità.

Certamente, le vitamine sono "una piccola cosa", ma la vitamina D in particolare (o meglio, la sua carenza) potrebbe avere un ruolo non irrilevante, anche in relazione ai suoi dibattuti effetti extrascheletrici. Sebbene siamo perfettamente d'accordo con l'European Society for Clinical and Osteoarthritis (ESCEO) sul fatto che non vi siano al momento evidenze sufficienti per raccomandare l'uso della supplementazione vitaminica D per la prevenzione e/o trattamento di patologie extrascheletriche⁴, dobbiamo anche ricordare come sia stato proprio questo *position paper* a sottolineare la crescente mole di dati disponibili (soprattutto indiretti ma anche diretti) a supporto degli effetti extrascheletrici della vitamina D⁴. Fino a oggi, l'infezione da SARS-CoV-2 pare essere risultata più frequente e particolarmente aggressiva anche in termini di mortalità nei paesi del Sud Europa (specie Italia e

Corrispondenza

Davide Gatti

davide.gatti@univr.it

Conflitto di interessi

Davide Gatti ha ricevuto onorari da: UCB, Celgene, Eli Lilly, MSD Italia, Novartis.

Angelo Fassio ha ricevuto onorari da: Abiogen, Novartis, Neopharmed.

How to cite this article: Fassio A, Gatti D. La vitamina D e il COVID-19: un raggio di sole nella tempesta?. *Vitamin D – Updates* 2020;3(4):128-131. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2020-7>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Numero di pazienti che devono essere supplementati (NNT) con vitamina D per evitare un'infezione respiratoria acuta (da metanalisi di 25 studi con oltre 11.300 soggetti)





	INTERA CASISTICA SENZA SUBANALISI	NNT = 33
	Solo supplementazione quotidiana o settimanale	NNT = 20
	Solo soggetti con livelli di vitamina D < 10 ng/ml	NNT = 8
	Solo soggetti con livelli di vitamina D < 10 ng/ml + solo supplementazione quotidiana o settimanale	NNT = 4

FIGURA 1.

Dai dati di questa vasta metanalisi emerge come la supplementazione vitaminica D sia in grado di ridurre significativamente il rischio di infezioni respiratorie acute. La protezione (in termini di NNT) è più marcata nei soggetti gravemente carenti e appare particolarmente rilevante con l'uso della somministrazione quotidiana o settimanale (da Martineau et al., 2017, mod) ⁶.

Spagna), che sono gli stessi maggiormente coinvolti dalla condizione di ipovitaminosi D ⁵. In Italia le regioni più colpite sono quelle del Nord, rispetto alle più soleggiate Regioni Meridionali e, soprattutto, durante il periodo invernale. I soggetti anziani, e soprattutto quelli nelle lungodegenze, nei quali l'ipovitaminosi D è sostanzialmente endemica, sono quelli che hanno pagato le conseguenze più drammatiche della malattia e lo stesso dicesi per gli obesi, anch'essi a elevato rischio di deficit vitaminico D.

Come abbiamo già detto, COVID-19 è prevalentemente una malattia infettiva respiratoria e la mole di dati a favore di un significativo effetto della vitamina D nel prevenire e mitigare le infezioni respiratorie è divenuta in questi ultimi anni sempre più consistente. Un'interessante metanalisi pubblicata nel 2019 ha analizzato i dati di oltre 11.300 pazienti provenienti da 25 studi randomizzati, dimostrando un effetto protettivo della supplementazione vitaminica D verso le infezioni respiratorie acute, effetto non solo statisticamente ma anche clinicamente significativo: *Number Needed to Treat* (NNT) = 33. Ovviamente, l'efficacia è risultata maggiore nei soggetti affetti da una severa carenza (NNT = 8) (Fig. 1). Questa azione protet-

tiva della vitamina D non è tuttavia risultata evidente nella subanalisi dei 15 studi che prevedevano l'uso della somministrazione con boli e, pertanto, l'effetto protettivo parrebbe quindi in gran parte sostenuto dall'effetto della supplementazione quotidiana o settimanale (10 studi), dove il risultato è stato particolarmente interessante (Fig. 1) ⁶. Un'altra metanalisi si è invece concentrata sui pazienti con BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva) dimostrando ancora una volta come la supplementazione vitaminica D sia in grado sostanzialmente di dimezzare il numero delle riacutizzazioni respiratorie moderate/severe nei pazienti con stato carenziale al baseline (<10 ng/ml) ⁷. Questa ultima osservazione appare fondamentale visto il gran numero di studi clinici negativi sulla vitamina D recentemente pubblicati, che purtroppo condividono proprio questo limite, ovvero l'arruolamento di una maggioranza di soggetti non solo non carenti ma spesso addirittura con valori ben al di sopra del limite ideale ⁸. La vitamina D, infatti, non andrebbe considerata un agente farmacologico, bensì un micronutriente. Conseguentemente, la sua supplementazione risulta indicata ed efficace strettamente in condizioni di deficit.

Il ruolo immunomodulatore della vitamina D è noto da tempo. Essa è in grado di sostenere l'immunità innata mediante la produzione di peptidi antimicrobici, quali le catelicidine, le defensine e l'IL-37. Inoltre, mediante la modulazione delle principali citochine proinfiammatorie, quali IL-6, TNF- α e interferone-gamma, è in grado di agire sull'immunità adattativa controllando la risposta mediata dai linfociti Th1 ⁹. Questo controllo chiaramente inizia a zoppiare in condizioni di deficit vitaminico D, il quale tuttavia si ripristina dopo un'adeguata supplementazione. Un recente studio su cellule dell'epitelio respiratorio ha dimostrato che il pretrattamento con concentrazioni fisiologiche di metaboliti della vitamina D (calcifediolo o calcitriolo) sia in grado di produrre una transitoria resistenza all'infezione da Rinovirus (Rv-16) e di attenuare la produzione indotta dal virus delle molecole di adesione necessarie sia al Rinovirus che allo *Streptococcus pneumoniae*. Tutto questo si accompagna all'attivazione del gene per la catelicidina e alla modulazione di NF-kB, ulteriori possibili meccanismi alla base degli effetti protettivi della vitamina D sul rischio di infezione da Rinovirus e di sovra-infezione batterica ¹⁰. Per quanto riguarda il virus SARS-CoV-2, i dati per il momento sono ancora limitati, ma un report preliminare di uno studio che ha valutato il potenziale antivirale di diverse molecole ha documentato l'effetto inibitorio del calcitriolo sull'epitelio nasale infettato dal virus ¹¹. Questo dato appare di particolare interesse se consideriamo uno studio israeliano su 14.000 soggetti testati per infezione da SARS-CoV-2 che avevano eseguito almeno un precedente dosaggio sierico della 25-idrossi-vitamina D [25(OH)D]. Dai risultati emerge come avere livelli di vitamina D sub-ottimali (< 30 ng/ml) rappresenti un potenziale fattore di rischio di infezione da SARS-CoV-2, di sviluppo conseguentemente di COVID-19 e, in particolare, di necessità di ospedalizzazione ¹². Questi risultati appaiono in linea con quelli di uno studio americano su un campione di 489 soggetti che avevano una pregressa valutazione dello stato vitaminico D nell'anno precedente. Di questa coorte, 71 soggetti sono in seguito risultati positivi per infezione da SARS-CoV-2. Lo studio ha documentato come l'essere "probabilmente" carenti (livelli circolanti di 25(OH)D < 20 ng/ml oppure di 1,25(OH)₂D < 18 pg/ml) fosse associato a un rischio 1,77 volte maggiore di essere positivi al test ¹³.

Al contrario, un simile studio inglese non ha replicato tale riscontro ¹⁴, sebbene valori "anamnestici" di metaboliti della vitamina D potrebbero non essere rappresentativi della reale condizione al momento dell'infezione e quindi apportare un limite non indifferente di questo tipo di esperienze scientifiche.

Un rilevamento interessante dello studio americano già citato ¹³ è che nei 48 soggetti inizialmente carenti e che grazie alla supplementazione vitaminica D sono arrivati a livelli adeguati, il rischio di essere positivi test per SARS-CoV-2 sarebbe risultato sovrapponibile a quello dei soggetti che erano fin dall'inizio repleti di vitamina D. Questo sembrerebbe appunto supportare l'effetto protettivo della supplementazione vitaminica D quando in grado di normalizzare lo stato vitaminico del soggetto. Il numero limitato dei casi, tuttavia, si associa a un intervallo di confidenza troppo grande per poter sostenere questa ipotesi in maniera solida.

Differente è invece il disegno di uno studio svizzero che ha valutato i livelli circolanti di 25(OH)D in una coorte di pazienti con sintomi sospetti per COVID-19 dopo qualche settimana dall'esecuzione del tampone, dimostrando come nei soggetti poi risultati positivi i livelli fossero significativamente più bassi (mediana circa 11 ng/ml) rispetto ai negativi (mediana circa 25 ng/ml) ¹⁵. Il dato appare interessante anche se non si può escludere che proprio l'infezione virale di per sé possa essere stata la causa del deficit vitaminico D. La relativamente breve durata dell'infezione (poche settimane), tuttavia, rende comunque questa ipotesi tutto sommato meno probabile.

La vitamina D, oltre a fornire una potenziale protezione dall'infezione, potrebbe anche condizionare l'evoluzione e la gravità della stessa, come del resto suggerisce anche il dato relativo alle ospedalizzazioni dello studio israeliano sopra citato ¹². La modulazione/soppressione da parte della vitamina D di un'eventuale eccessiva risposta Th1 potrebbe infatti contribuire a contrastare la tempesta citochinica alla base del danno polmonare e della progressione verso l'ARDS ⁹. Infatti, la carenza vitaminica D è dimostrata essere associata a un maggior rischio di sviluppare ARDS ¹⁶. Inoltre, la sua correzione, parrebbe essere in grado di ridurre il danno capillare alveolare prodottosi nei soggetti carenti ¹⁶. Questa capacità protettiva della vitamina D sembra essere secondaria all'azione locale

del metabolita attivo calcitriolo sul sistema renina-angiotensina mediante un effetto diretto sull'espressione degli enzimi ACE ¹⁷. Ciò risulta particolarmente interessante se consideriamo che l'ACE-2 è ritenuto essere il recettore chiave per le infezioni da SARS-CoV-2. Come infatti noto, il virus si leggerebbe tramite la proteina *spike* proprio al recettore ACE-2 per poter penetrare nelle cellule polmonari e in seguito agirebbe downregolando sia l'attività che l'espressione dell'enzima stesso ⁹.

In conclusione, i dati a nostra disposizione rendono a nostro avviso credibile un legame tra carenza di vitamina D e suscettibilità e severità della infezione da SARS-CoV-2. Sulla base di questo razionale, diversi studi clinici interventistici sono stati avviati in pazienti con quadri di infezione severa. Si tratta di una sfida che molti esperti, noi compresi, riteniamo sarà difficile da vincere ¹⁸. In questa tipologia di pazienti, infatti, l'abnorme risposta infiammatoria è probabilmente già troppo sostenuta per ipotizzare un significativo beneficio da parte della supplementazione vitaminica D, anche in soggetti molto carenti. Inoltre, i farmaci steroidei o immunosoppressori utilizzati in questi casi hanno effetti tali da mascherare quelli potenziali della vitamina D, che rimane pur sempre un micronutriente. In ogni caso, vista la prevalenza del deficit vitaminico D, questi soggetti andrebbero a nostro avviso comunque supplementati.

Più promettente potrebbe essere invece lo studio sul beneficio della supplementazione (quotidiana o settimanale) nella riduzione della suscettibilità all'infezione e progressione verso forme più severe.

Rimane infine un fondato timore sull'impatto che la nota AIFA 96 potrebbe aver avuto sulla prevalenza del deficit vitaminico D, non solo nei soggetti più fragili dal punto di vista osseo, ma anche in quelli più a rischio di COVID-19.

Sottolineamo quindi la necessità di una forte presa di posizione in tempi rapidi, prima dell'inizio dei mesi invernali e di un'eventuale ripresa della forza della pandemia, soprattutto se davvero convinti che "in una crisi, ogni piccola cosa conta".

Bibliografia

¹ Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med* 2020;14:126-35. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0767-8>

- ² Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- ³ Paskins Z, Crawford-Manning F, Bullock L, et al. Identifying and managing osteoporosis before and after COVID-19: rise of the remote consultation? *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2020;31:1629-32. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05465-2>
- ⁴ Cianferotti L, Bertoldo F, Bischoff-Ferrari HA, et al. Vitamin D supplementation in the prevention and management of major chronic diseases not related to mineral homeostasis in adults: research for evidence and a scientific statement from the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO). *Endocrine* 2017;56:245-61. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1290-9>
- ⁵ Manios Y, Moschonis G, Lambrinou C-P, et al. A systematic review of vitamin D status in southern European countries. *Eur J Nutr* 2018;57:2001-36. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1564-2>
- ⁶ 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
- ⁷ Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019;74:337-45. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212092>
- ⁸ Gatti D, Bertoldo F, Adami G, et al. Vitamin D supplementation: much ado about nothing. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol* 2020;36:185-9. <http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2020.1731452>
- ⁹ Chandran M, Chan Maung A, Mithal A, et al. Vitamin D in COVID-19: dousing the fire or averting the storm? – A perspective from the Asia-Pacific. *Osteoporos Sarcoenia* 2020 Jul 23; in press. <https://doi.org/10.1016/j.afos.2020.07.003>
- ¹⁰ Greiller CL, Suri R, Jolliffe DA, et al. Vitamin D attenuates rhinovirus-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and platelet-activating factor receptor (PAFR) in respiratory epithelial cells. *J Steroid Bio*

- chem Mol Biol 2019;187:152-9. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.11.013>
- ¹¹ Mok CK, Ng YL, Ahidjo BA, et al. Calcitriol, the active form of vitamin D, is a promising candidate for COVID-19 prophylaxis. *MedRxiv* 2020; published online June 22. <https://doi.org/10.1101/2020.06.21.162396>
- ¹² Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J* 2020 Jul 23. <https://doi.org/10.1111/febs.15495>
- ¹³ Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, et al. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2019722. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722>
- ¹⁴ Hastie CE, Pell JP, Sattar N. Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *Eur J Nutr* 2020 Aug 26. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02372-4>
- ¹⁵ D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020;12:1359. <https://doi.org/10.3390/nu12051359>
- ¹⁶ Dancer RCA, Parekh D, Lax S, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 2015;70:617-24. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206680>
- ¹⁷ Xu J, Yang J, Chen J, et al. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep* 2017;16:7432-8. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7546>
- ¹⁸ Martineau AR, Forouhi NG. Vitamin D for COVID-19: a case to answer? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:735-6. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30268-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30268-0)