

La vitamina D nativa e la sua relazione con COVID-19

VITAMIN D

UpDates

2021;4(3):48-51

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-5>

Sandro Giannini

Clinica Medica 1, Dipartimento di Medicina, Università di Padova

INTRODUZIONE

Il primo caso di malattia severa da SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus-2*), poi denominata COVID-19 (*CoronaVirus Disease-19*) è stato riportato nella città di Wuhan, Cina, nel gennaio 2020¹. Successivamente l'infezione virale e la malattia si sono diffuse rapidamente in molte aree geografiche del mondo e, nel marzo 2020, la malattia è stata riconosciuta come pandemia dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)². Alla data del 23 marzo 2021, nel mondo erano stati registrati poco meno di 125.000.000 di casi confermati dall'inizio della pandemia, con 2.727.837 decessi³. Come noto, in Italia e in larga parte del pianeta, l'infezione e la malattia sono state caratterizzate da ondate subentranti, anche in relazione alle misure di contenimento dei contagi adottate da vari Paesi (Fig. 1). I pazienti affetti da COVID-19 tipicamente presentano sintomi e segni di severa malattia respiratoria infettiva, aumento dei leucociti e dei parametri dell'infiammazione e frequente linfocitopenia⁴. Diviene solitamente evidente una polmonite interstiziale di gravità variabile. Una notevole parte dei soggetti con infezione da SARS-CoV-2 può, in realtà, rimanere asintomatica o sviluppare sintomi assai lievi. Al contrario, una parte non modesta di soggetti sviluppa una malattia così severa da necessitare di ospedalizzazione. Il 20% circa di questi soggetti dimostra condizioni respiratorie tali da richiedere il trasferimento in Unità di Terapia Intensiva (ICU)⁵. In questi soggetti, la mortalità può essere molto elevata, particolarmente in coloro che appartengono alle fasce di età più avanzate e presentano importanti comorbidità⁶.

VITAMINA D E COVID-19: QUALE RELAZIONE?

A oggi, nessuna reale terapia è stata identificata per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 e, sebbene molti vaccini sembrino essere di promettente efficacia, la comunità scientifica guarda con grande attenzione a

qualunque sostanza farmacologica in grado di rallentare la replicazione virale e/o migliorare il decorso della malattia⁷. L'attivazione del pathway di segnale del recettore della vitamina D (VDR) sembra generare effetti positivi nella sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)⁸, inducendo una mitigazione della cosiddetta "tempesta citochinica", svolgendo così un importante ruolo immuno-modulatorio e antinfiammatorio⁹. Il possibile ruolo protettivo della supplementazione vitaminica D è supportato da numerosi studi osservazionali e da metanalisi di trial clinici concernenti la prevenzione delle infezioni virali respiratorie acute¹⁰. Uno stato vitaminico D insufficiente è stato proposto come fattore di rischio per le affezioni respiratorie acute, indotte da virus^{11,12}. Uno stato vitaminico D compromesso è, peraltro, comune nel nostro come in molti altri Paesi¹³. Questo ha posto l'attenzione su una possibile relazione tra ipovitaminosi D, infezione da SARS-CoV-2 e COVID-19^{14,15}. Ilie et al.¹⁶, analizzando i dati di 20 Paesi europei, hanno osservato una correlazione negativa ($r = -0,44$, $p = 0,05$) tra vitamina D sierica ($56,8 \pm 10,6$ nmol/L) e il numero di casi di COVID-19 per milione di abitanti. Nello stesso studio, la mortalità da COVID-19 era maggiore nei soggetti con livelli bassi di vitamina D. Un andamento dose-risposta è stato evidenziato su una coorte > 190.000 pazienti nei quali l'infezione da SARS-CoV-2 era stata messa in relazione con i livelli sierici di vitamina D nei precedenti 12 mesi¹⁷. In questa coorte, veniva osservata una correlazione inversa tra livelli di vitamina D e positività per SARS-CoV-2. Inoltre, il tasso di positività al virus era decisamente più elevato nei 39.190 pazienti con vitamina D < 20 ng/mL (12,5%, IC 95%: 12,2-12,8%), rispetto ai 27.870 pazienti con valori sierici "adeguati" (30-34 ng/mL) (8,1%, IC 95%: 7,8-8,4%) e ai soggetti con livelli sierici > 55 ng/mL (5,9%, IC 95%: 5,5-6,4%). In un'analisi multivariata, coloro che avevano una vitamina D sierica < 20 ng/mL dimostravano un tasso di positività più elevato del 54% rispetto ai sog-

Corrispondenza

Sandro Giannini

sandro.giannini@unipd.it

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Giannini S. La vitamina D nativa e la sua relazione con COVID-19. *Vitamin D – Updates* 2021;4(3):48-51. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-5>

© 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>

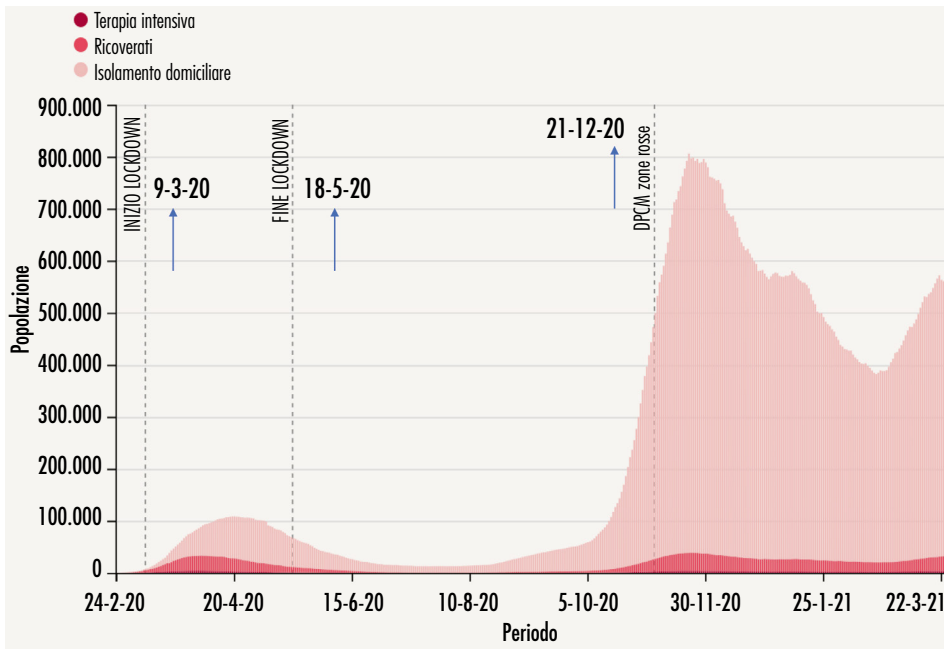


FIGURA 1.

Andamento della pandemia da SARS-CoV-2 in Italia (da <https://lab24.ilsole24ore.com/coronavirus, mod>).

getti con valori normali. Il rischio di contrarre il SARS-CoV-2 diminuiva progressivamente fino al raggiungimento di valori di 55 ng/ml. Molti altri studi hanno ulteriormente confermato la relazione tra ipovitaminosi D, infezione da SARS-CoV-2 e mortalità da COVID-19. Negli ultimi mesi, due studi Italiani hanno contribuito a rafforzare l'ipotesi di una relazione tra ipovitaminosi D e COVID-19. Uno studio retrospettivo su 137 pazienti, età media 65 anni, ricoverati per COVID-19, dimostrava una prevalenza di ipovitaminosi D del 100%. I soggetti che andavano incontro al decesso tuttavia, avevano valori sierici di vitamina D significativamente inferiori rispetto a coloro che sopravvivevano alla malattia (12 ng/mL vs 8 ng/mL, $p < 0,01$). In un'analisi di regressione logistica multivariata, i livelli di vitamina D correlavano inversamente con la mortalità intra-ospedaliera (OR = 0,91; IC 95%: 0,85-0,98; $p < 0,01$)¹⁸. In uno studio retrospettivo, condotto presso l'Università di Verona, su una coorte di 61 pazienti, età media 69 anni, ricoverati perché affetti da COVID-19, il 72,1% risultava vitamina D-deficiente (< 20 ng/mL) e il 57,4% aveva 25(OH)D sierica < 15 ng/mL. I pazienti con insufficienza respiratoria ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) dimostravano valori di vitamina D più bassi rispetto ai soggetti con normale ossiemia (13,3 ng/mL vs 20,4

ng/mL, rispettivamente, $p = 0,03$). L'ipovitaminosi D si associava a un rischio 3 volte maggiore di ipossiemia e a un aumento della PCR e del grado di dispnea¹⁹.

IL TRATTAMENTO CON VITAMINA D NEL COVID-19

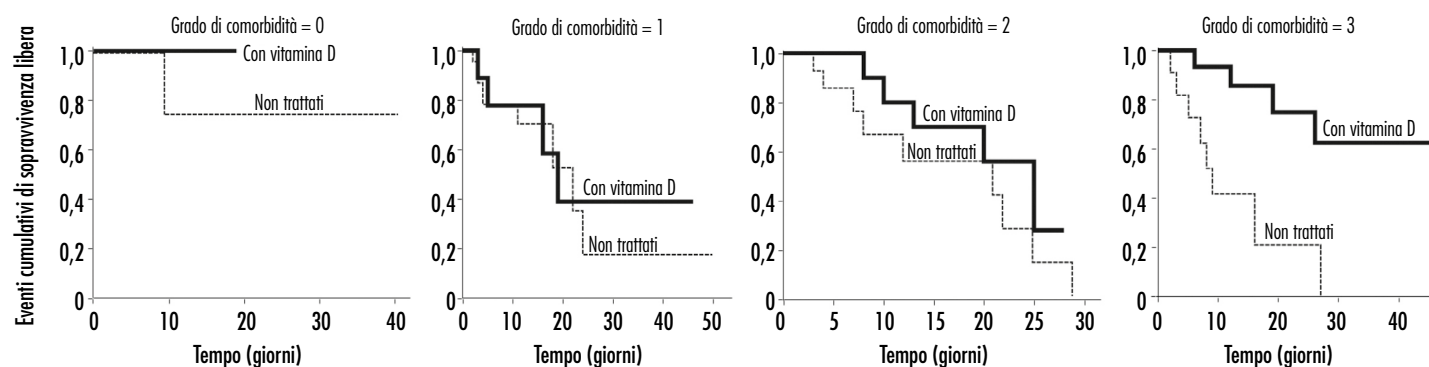
Un aspetto realmente differente è se possa esserci un legame tra somministrazione di vitamina D e andamento clinico del COVID-19. In altri termini, se il colecalciferolo possa comportare effetti positivi sull'evoluzione del COVID-19.

Lo studio certamente più recente²⁰ non ha fornito risultati incoraggianti. Tuttavia, la coorte, pur ampia di soggetti considerati (240), aveva una età media piuttosto giovane (circa 56 anni) e la terapia con vitamina D (colecalciferolo), 200.000 UI, veniva somministrata oltre 10 giorni dopo l'inizio dei sintomi. La durata del ricovero costituiva l'outcome principale e non era diversa tra i soggetti in trattamento attivo e soggetti in placebo. La stessa era tuttavia di soli 7 giorni, indicando che i soggetti selezionati non dovevano presentare uno sviluppo di malattia particolarmente severo. Tra gli outcome secondari, non differivano tra i gruppi neppure mortalità o necessità di trasferimento in ICU. Tuttavia, ancora una volta, la mortalità di questi pazienti

era nel complesso contenuta (intorno al 6%), così come la necessità di trasferimento in ICU, circa il 18% dei pazienti. Questi risultati erano del tutto analoghi anche in quella parte di soggetti inclusi nello studio che dimostravano valori sierici di vitamina D al basale < 20 ng/mL, che tuttavia erano la minoranza. Uno studio randomizzato controllato in doppio cieco²¹ ha invece fornito risultati molto più incoraggianti. Soggetti con infezione da SARS-CoV-2 e con deficienza vitaminica D (< 20 ng/mL, valore medio circa 9 ng/mL), ricevevano oltre 400.000 UI in circa 7 giorni. I pazienti trattati con vitamina D nativa, rispetto a quelli con placebo, mostravano una più precoce negativizzazione dal virus e un calo significativo del fibrinogeno, uno dei potenziali marker di severità di malattia.

Uno studio inglese retrospettivo, condotto su pazienti ospedalizzati, anziani (età media 74 anni), ha poi dimostrato come una dose elevata di colecalciferolo (> 200.000 UI), era in grado di diminuire la mortalità in pazienti ricoverati per COVID-19²².

Annweiler et al.²³, in uno studio prospettico su soggetti molto anziani (88 ± 5 anni) e molto fragili, hanno suddiviso i 77 pazienti del lavoro in tre gruppi: Gruppo 1: pazienti COVID-19 ricoverati in Ospedale, ma che avevano ricevuto nell'anno precedente colecalciferolo a dosi comprese tra 50.000 UI al mese o fino a 100.000 UI ogni 2-3 mesi; Gruppo 2: pazienti non in supplementazione stabile con vitamina D nativa, ma che dopo l'ingresso in ospedale a causa del COVID-19 avevano ricevuto 80.000 UI di colecalciferolo; Gruppo 3: pazienti con le medesime caratteristiche cliniche, ma che non avevano mai ricevuto vitamina D, né l'assumevano durante la degenza. L'outcome primario era costituito dalla mortalità durante la degenza e quello secondario dall'*Ordinal Scale for Clinical Improvement Score for COVID-19 in Acute Phase* (OSCI). Considerata la morbilità e la fragilità dei pazienti, una lunga serie di covariate venivano adoperate per confondimenti sull'esito delle analisi. Nel Gruppo 1, il 93% dei pazienti sopravviveva a 14 giorni, rispetto all'81% nel Gruppo 2 e al 68% nel Gruppo 3 ($p < 0,05$). Considerando il Gruppo 3 (non trattato) come riferimento, l'HR per mortalità a 14 giorni, ampiamente corretto per possibili fattori confondenti, era pari a 0,07 ($p < 0,05$) per il Gruppo 1 (trattati nell'anno prece-



Grado di comorbidità	Analisi dell'effetto di modificazione* (OR, IC 95% e valore p)	Analisi dell'effetto di modificazione aggiustato** (OR, IC 95% e valore p)
0	1,81 (0,45-7,27)	1,76 (0,44-7,06)
1	0,82 (0,35-1,93)	0,78 (0,32-1,90)
2	0,37 (0,19-0,72)	0,35 (0,17-0,73)
≥ 3	0,17 (0,06-0,46)	0,16 (0,05-0,46)
P come effetto di modificazione del grado di comorbidità	0,02	0,02

* Aggiustato per l'effetto principale del trattamento con vitamina D e il grado di comorbidità. ** Aggiustato per l'effetto principale del trattamento con vitamina D, grado di comorbidità e punteggio di propensione 2. OR: odds ratio; IC: intervallo di confidenza. Valore p < 0,05 in grassetto.

FIGURA 2.

Curve di Kaplan-Meier che evidenziano l'effetto di modificazione da parte del grado di comorbidità sull'efficacia del colecalciferolo sull'endpoint combinato "decesso/trasferimento in ICU" (da Giannini et al., 2021, mod.)²⁴.

dente il ricovero con colecalciferolo) e 0,37 (p ns) per il Gruppo 2, trattati solo durante il ricovero. Il Gruppo 1 si associava, inoltre, a un migliore OSCI rispetto al Gruppo 3 (p < 0,05). Gli autori concludevano per un effetto positivo della terapia con colecalciferolo, in grado di indurre un COVID-19 meno severo e di aumentare la sopravvivenza in anziani fragili.

Risultati del tutto simili sono, poi, venuti, da un nostro studio retrospettivo su 91 pazienti ricoverati per COVID-19, di età avanzata (74 anni), con rilevanti comorbidità e livelli basali di vitamina D assai ridotti (36 mmol/L, range interquartile 16-60)²⁴. In 36 soggetti (39,6%) veniva somministrato colecalciferolo alla dose di 400.000 UI per os, suddiviso in due giorni consecutivi al momento del ricovero. I rimanenti 55 soggetti (60,4%) non erano stati trattati con vitamina D. Lo studio aveva l'obiettivo di valutare se la proporzione di pazienti che andavano incontro al trasferimento in ICU e/o al decesso potesse essere condizionata dall'assunzione di vitamina D. Durante un periodo di follow-up di 14 giorni circa, 27 (29,7%) pazienti venivano trasferiti in ICU e 22 (24,2%) andavano incontro

al decesso. Nel complesso, 43 pazienti (47,3%) andavano incontro a "Decesso o trasferimento in ICU". L'analisi statistica rivelava che il "peso" delle comorbidità (rappresentate dalla storia di malattie cardiovascolari, broncopneumopatia cronica ostruttiva, insufficienza renale cronica, malattia neoplastica non in remissione, diabete mellito, malattie ematologiche e malattie endocrine) modificava in modo ampiamente significativo l'effetto protettivo della vitamina D sull'obiettivo dello studio, in modo tale che maggiore era il numero delle comorbidità presenti, più evidente era il beneficio indotto dalla vitamina D. In particolare, il rischio di andare incontro a "decesso/trasferimento in ICU" era ridotto di circa l'80% rispetto ai soggetti che non l'avevano assunta (OR = 0,18, IC 95%: 0,04-0,83, p < 0,05, dopo correzione per multipli fattori confondenti). L'analisi di Kaplan-Meier confermava appieno questo risultato (Fig. 2).

In conclusione, in pazienti anziani, molto comorbidi e affetti da COVID-19, il colecalciferolo riduceva in modo sensibile la mortalità e la severità della malattia.

CONCLUSIONI

Considerata la mole e l'importanza delle evidenze che si sono fin qui accumulate, diversi studi controllati, randomizzati, in doppio cieco (RCT) sono in corso per confermare l'importanza dell'uso della vitamina D in pazienti con COVID-19. Allo stato attuale, almeno 3 grossi RCT²⁵⁻²⁷ sono in fase di avanzato svolgimento e almeno due di questi^{25,26} si propongono con outcome molto robusti. È, quindi, francamente possibile che in tempo ragionevolmente breve possa giungere la conferma del ruolo della vitamina D e del colecalciferolo in particolare, come possibile farmaco che possa coadiuvare nella lotta contro la pandemia generata dal SARS-CoV-2, che ormai da molto tempo affligge la quasi totalità degli abitanti del nostro Pianeta, con conseguenze, ancora oggi, troppo spesso fatali.

Bibliografia

- Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>

- 2 Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-Cov-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574-1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- 3 <https://covid19.who.int>
- 4 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- 5 Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- 6 Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment. *JAMA* 2018;319:698-710. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21907>
- 7 Shaffer L. 15 drugs being tested to treat COVID-19 and how they would work. *Nat Med* 2020 May 15. <https://doi.org/10.1038/d41591-020-00019-9>
- 8 Quesada-Gomez JM, Entrenas-Castillo M, Bouillon R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-Cov-2 infections. *J. Steroid Biochem Mol Biol* 2020;202:105719. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105719>
- 9 Daneshkhan A, Agrawal V, Eshein A, et al. Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients. *Aging Clin Exp Res* 2020;32:2141-2158. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01677-y>
- 10 Malaguarnera L. Vitamin D₃ as potential treatment adjuncts for COVID-19. *Nutrients* 2020;12:3512. <https://doi.org/10.3390/nu12113512>
- 11 Aibana O, Huang C-C, About S, et al. Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: a nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis. *PLoS Med* 2019;16:e1002907. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002907>
- 12 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>
- 13 Isaia G, Giorgino R, Rini GB, et al. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int* 2003;14:577-582. <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1390-7>
- 14 Mitchell F. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:570. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30183-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30183-2)
- 15 Martineau AR, Forouhi NG. Vitamin D for COVID-19: a case to answer? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:735-736. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30268-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30268-0)
- 16 Ilie PC, Stefanescu S, Smith, L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* 2020;May 6:1-4. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>
- 17 Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, et al. SARS-Cov-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS ONE* 2020;15:e0239252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>
- 18 Infante M, Buoso A, Pieri M, et al. Low vitamin D status at admission as a risk factor for poor survival in hospitalized patients with COVID-19: an Italian retrospective study. *J Am Coll Nutr* 2021;Feb 18;1-16. <https://doi.org/10.1080/07315724.2021.1877580>
- 19 Adami G, Giollo A, Fassio A, et al. Vitamin D and disease severity in coronavirus disease 19 (COVID-19) *Reumatismo* 2020;72:189-196. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2020.1333>
- 20 Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. 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;325:1053-1060. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26848>
- 21 Rastogi A, Bhansali A, Khare N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgraduate Medical Journal* Published Online First: 12 November 2020. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-13906599>
- 22 Ling SF, Broad E, Murphy R, et al. High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with COVID-19: a cross-sectional multi-centre observational study. *Nutrients* 2020;12:3799. <https://doi.org/10.3390/nu12123799>
- 23 Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, et al., on behalf of the GERIA-COVID study group. Vitamin D supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients: the GERIA-COVID Quasi-experimental study. *Nutrients* 2020;12:3377. <https://doi.org/10.3390/nu12113377>
- 24 Giannini S, Passeri G, Tripepi G, et al. Effectiveness of in-hospital cholecalciferol use on clinical outcomes in comorbid COVID-19 patients: a hypothesis-generating study. *Nutrients* 2021;13:219. <https://doi.org/10.3390/nu13010219>
- 25 Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, et al., and on behalf of the COVIT-TRIAL study group. COVID-19 and high-dose Vitamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020;21:1031 <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04928-5>
- 26 Mariani J, Tajer C, Antonietti L, et al. High-dose vitamin D versus placebo to prevent complications in COVID-19 patients: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial (CARED-TRIAL). *Trials* 2021;22:111 <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05073-3>
- 27 Trial of vitamin D to reduce risk and severity of COVID-19 and other acute respiratory infections (CORONAVIT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04579640>