

La carenza di vitamina D nelle malattie reumatiche

VITAMIN D

UpDates

2025;8(1):10-17

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2025-2>

Andrea Giusti, Roberta Rinaldi, Federica Zoppoli, Vincenza De Iorgi, Amedeo Thneibat, Elia Maioli, Paola Modena, Guia Flego

S.C. Medicina Interna 1, Dipartimento Medico-Cardiologico, Ospedale Villa Scassi, ASL3 Genovese, Genova

Riassunto

L'ipovitaminosi D nei pazienti affetti da malattie reumatologiche infiammatorie o autoimmunitarie (IRDs) è altamente prevalente e significativamente più frequente rispetto alla popolazione generale.

Gli studi prospettici osservazionali hanno permesso di dimostrare una maggiore incidenza delle più comuni IRDs nella popolazione generale esposta all'ipovitaminosi D. Inoltre, la persistenza di uno stato vitaminico D insufficiente-deficiente sembra influenzare l'attività/severità ed il decorso clinico della malattia, interagendo con gli altri fattori prognostici negativi. Questi rilievi sembrerebbero comuni a tutte le IRDs, da quelle più frequenti come l'artrite reumatoide a quelle più "rare" ma non meno importanti come le vasculiti.

Recentemente, nel caso dei pazienti affetti da artrite reumatoide e spondilite anchilosante è stata definita anche una relazione tra ipovitaminosi D ed eccesso di mortalità.

I risultati dello studio randomizzato e controllato (RCT) VITAL, recentemente pubblicato, hanno dimostrato una minore incidenza di IRDs nei soggetti sani trattati con colecalciferolo (2000 UI al giorno) rispetto ai soggetti non trattati (placebo).

Altri RCTs, che hanno investigato l'effetto del colecalciferolo (verso placebo) in pazienti affetti da IRDs, hanno dimostrato benefici significativi della supplementazione sia sugli indici clinimetrici sia su alcuni outcomes clinici.

Sebbene la complessità delle IRDs e i limiti metodologici di alcuni studi pubblicati pongano talvolta un freno alle generalizzazioni, le evidenze disponibili, unitamente alla sicurezza e al basso costo del colecalciferolo, supportano fortemente la supplementazione con colecalciferolo nei pazienti affetti da IRDs.

INTRODUZIONE

La regolazione della omeostasi calcio-fosforo e il controllo del metabolismo minerale scheletrico sono tradizionalmente riconosciute tra le funzioni principali della vitamina D, classicamente definite "effetti scheletrici" ¹⁻³. Regolando l'omeostasi del calcio, la vitamina D gioca indirettamente un ruolo fondamentale anche nella regolazione di molteplici funzioni metaboliche, cellulari e neuro-muscolari, correlate direttamente ai livelli sierici di calcio.

Sebbene il riconoscimento di funzioni e di benefici "extra-scheletrici" della vitamina D risalga a più di un secolo fa – quando, per esempio, l'olio di fegato di merluzzo era impiegato per il trattamento della tubercolosi –, solo nel corso degli ultimi trent'anni

sono state definite approfonditamente le funzioni della vitamina D nella omeostasi/metabolismo di numerosi tessuti e organi, che nel complesso appunto vengono qualificate come effetti "extra-scheletrici" ¹⁻⁴. Solo a titolo semplificativo (e non esaustivo), la vitamina D sembrerebbe avere un effetto sulla proliferazione e differenziazione cellulare, sul sistema cardiocircolatorio, sul sistema nervoso centrale e periferico e un effetto modulatore sul sistema immunitario ¹⁻⁴. Le evidenze sui benefici extra-scheletrici della vitamina D si basano essenzialmente sui dati derivanti da modelli animali, sulle osservazioni dei numerosi studi epidemiologici e in ultima istanza, in maniera relativamente minore, sui risultati degli studi randomizzati e controllati (RCTs).

Corrispondenza

Andrea Giusti

andreagiusti6613@gmail.com

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Giusti A, Rinaldi R, Zoppoli F, et al. La carenza di vitamina D nelle malattie reumatiche. *Vitamin D – Updates* 2025;8(1):10-17. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2025-2>

© 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>

% Riduzione del
Rischio

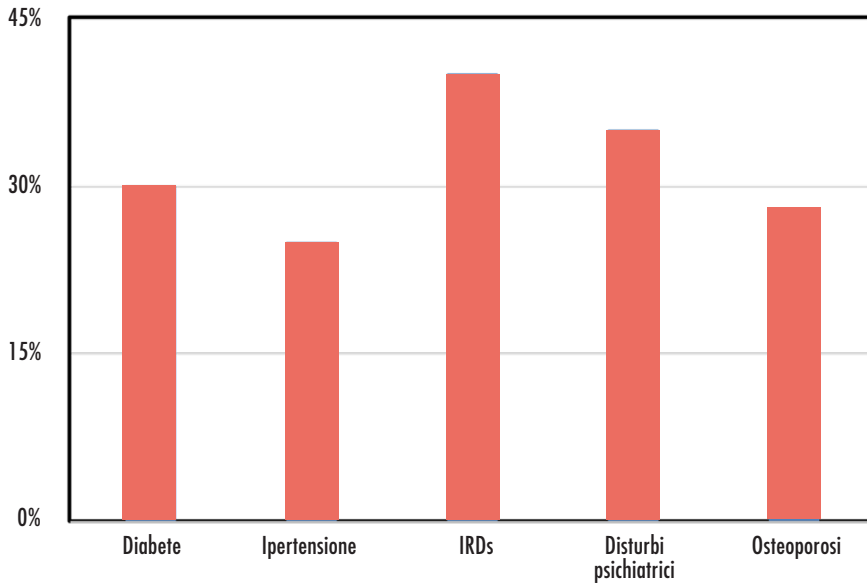


FIGURA 1.

Riduzione (%) del rischio di sviluppare malattie reumatologiche (IRDs), diabete, ipertensione, osteoporosi o disturbi psichiatrici in soggetti con livelli sierici di 25(OH)D nella norma rispetto a soggetti ipovitaminosici. I valori di *Odds Ratio* risultavano rispettivamente 1,5 per diabete, 1,3 per ipertensione, 2,0 per IRDs, 1,8 per disturbi psichiatrici e 1,6 per osteoporosi (da Dumbre et al., 2025, mod.)⁷.

Complessivamente, evidenze sostanziali supportano l'esistenza di una correlazione tra il mantenimento di valori appropriati di 25-idrossivitamina D sierica [25(OH)D] e la minore incidenza e severità di alcune patologie acute e croniche^{4,6}.

Tra le malattie non trasmissibili, le malattie reumatologiche infiammatorie e autoimmunitarie (IRDs) sembrerebbero quelle maggiormente correlate e più fortemente influenzate dai livelli di 25(OH)D, come emerge da una recente metanalisi che ha analizzato l'impatto dello stato vitaminico D sul rischio di sviluppare cinque tipologie/categorie diverse di malattie non trasmissibili: IRDs, diabete, ipertensione, osteoporosi e disturbi psichiatrici⁷. Livelli di 25(OH)D appropriati sarebbero in grado di ridurre il rischio di IRDs, disturbi psichiatrici e diabete rispettivamente del 40%, 35% e 30% (Fig. 1).

L'obiettivo di questa revisione narrativa è quello di descrivere la relazione esistente tra la vitamina D e alcune IRDs e di riassumere le evidenze relative ai benefici della supplementazione con colecalciferolo nelle IRDs stesse.

VITAMINA D E SISTEMA IMMUNITARIO

Che la vitamina D possa essere a tutti gli effetti considerata un "potente" immunomodulatore emerge da dati sperimentali e da studi clinici, che hanno univocamente dimostrato come il suo metabolita attivo, il calcitriolo [1,25(OH)₂D], possa influenzare l'attività delle cellule del sistema immunitario^{4,8-11}. Numerose sono le osservazioni sperimentali che supportano l'effetto immunomodulatore della vitamina D. Due rilievi meritano sicuramente di essere citati⁹⁻¹¹:

- il recettore della vitamina D (VDR) è espresso dalla maggior parte delle

cellule del sistema immunitario, tra cui linfociti B e T, monociti, macrofagi e cellule dendritiche;

- alcune cellule del sistema immunitario sarebbero in grado di convertire la 25(OH)D in 1,25(OH)₂D, il metabolita attivo che produce l'effetto finale della vitamina D a livello cellulare, agendo pertanto con modalità autocrina/paracrina nei confronti della conversione della 25(OH)D.

La funzione modulante della vitamina D riguarderebbe sia l'immunità innata che l'immunità adattativa (Tab. I)⁴.

Il ruolo della vitamina D quale regolatore dell'immunità innata è stato ampiamente caratterizzato^{4,9-11}. 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, di ridurre la permeabilità intestinale e, più in generale, di "facilitare" la funzione di barriera dei tessuti contro i patogeni⁹⁻¹¹. La vitamina D sarebbe inoltre responsabile di una riduzione della maturazione delle cellule dendritiche e della presentazione antigenica⁴.

Per quanto riguarda il sistema immunitario adattativo, i dati sperimentali appaiono più eterogenei, pur supportando un effetto modulante anche rispetto alla funzione immunitaria adattativa⁹⁻¹¹. 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 Tregs (stimolazione della funzione)⁹⁻¹¹. Questi effetti si tradurrebbero direttamente in una riduzione delle citochine Th1, in un incremento delle citochine Th2, in una riduzione della differenziazione dei Th17 e in un incremento della differenziazione dei Tregs⁴.

Il 1,25(OH)₂D ha infine dimostrato di ridurre la proliferazione e la differenziazione dei linfociti B e di inibire la secrezione di immunoglobuline, determinando anche una minore espressione di auto-anticorpi^{4,9-11}.

In conclusione, è quindi evidente come se da un lato la vitamina D gioca un ruolo rilevante nella difesa contro agenti patogeni, dall'altro è implicata significativamente nella riduzione dei

TABELLA 1.Principali effetti della vitamina D sull'immunità innata e adattativa (da Giannini et al., 2022, mod.)⁴.

Funzione/Cellula	Effetto
<i>Immunità innata</i>	
Differenziazione macrofagica	Incrementata
Funzione battericida	Incrementata
Maturazione delle cellule dendritiche	Ridotta
Presentazione antigenica	Ridotta
<i>Immunità adattativa</i>	
Citochine Th1	Ridotte
Citochine Th2	Incrementate
Differenziazione Th17	Ridotta
Differenziazione T-regs	Incrementata
Proliferazione linfociti B	Ridotta
Secrezione immunoglobuline linfociti B	Ridotta

processi autoinfiammatori e autoimmunitari dell'organismo, attraverso un'azione immunomodulante.

PREVALENZA DI IPOVITAMINOSI D NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE INFIAMMATORIE E AUTOIMMUNITARIE

Gli studi epidemiologici hanno sistematicamente confermato un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D nelle cinque principali IRDs [artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (APs), spondilite anchilosante (SpA), sclerosi sistemica (SSc), e lupus (LES)], con valori medi di 25(OH)D mediamente inferiori di 8-16 ng/ml rispetto a controlli sani¹²⁻¹⁷. Per esempio, lo studio CARMA (Fig. 2)¹², che ha analizzato lo stato vitaminico D di 2234 pazienti affetti da AR, APs e SpA e di 667 soggetti sani, ha dimostrato una prevalenza di deficienza di vitamina D (<20 ng/ml) di circa il 40% nei pazienti affetti da IRDs, a fronte di una significativamente minore prevalenza (27%) nei soggetti sani.

I dati derivati dalla coorte ESPOIR¹⁸ hanno confermato l'elevata prevalenza di ipovitaminosi D nei pazienti affetti da AR, evidenziando una prevalenza di severa deficienza (<10 ng/ml) pari al 18% e una prevalenza combinata di insufficienza-deficienza (<30 ng/ml) pari al 82%. Questi dati appaiono particolarmente significativi se si considera che l'età media della coorte era di 49 anni. L'elevata

prevalenza di ipovitaminosi D nei soggetti affetti da AR è stata definitivamente avvalorata da una metanalisi condotta su 15 studi osservazionali (1100 AR e 1000 controlli sani), che ha evidenziato una prevalenza del 55% nei pazienti affetti da AR contro una prevalenza del 33% nei soggetti sani [Odds Ratio (OR) 2,5; 95% Confidence Interval (95% CI) 1,1-5,3]¹⁵. Studi analoghi, condotti in pazienti con APs, LES o SSc, hanno portato alle stesse conclusioni^{13,14,16,17,19,20}. Rotondo et al. hanno descritto, in una corte di 233 pazienti affetti da APs, una prevalenza di deficienza (<20 ng/ml) pari al 39%, che incrementava al 65% nei soggetti con interessamento assiale, ed una prevalenza combinata insufficienza-deficienza pari al 64%¹⁹. In una recente metanalisi condotta su quattro studi, che complessivamente avevano arruolato 264 pazienti APs e 287 soggetti sani, i valori medi di 25(OH)D risultavano significativamente ridotti nei pazienti APs rispetto ai controlli: differenza media -6,4 ng/ml (95% CI -8,31, -4,53)²⁰.

Coerentemente, revisioni sistematiche della letteratura e metanalisi che hanno confrontato soggetti affetti da LES o SSc con soggetti sani hanno confermato come il valore medio della 25(OH)D nei primi fosse mediamente inferiore di 9-16 ng/ml rispetto ai controlli sani, con una certa variabilità legata alle caratteristiche specifiche dei pazienti^{16,17}:

- LES – 34 studi con 2265 LES e 1846 controlli: differenza media pari a 10 ng/ml (in assenza di supplementazione con vitamina D la differenza media era pari a 16 ng/ml)¹⁶;
- SSc – 6 studi con 554 SSc e 321 controlli sani: differenza media pari a 9 ng/ml¹⁷.

È interessante osservare come più recentemente l'attenzione alla relazione tra vitamina D e IRDs si sia estesa anche ad altre IRDs, relativamente più "rare" sebbene non meno importanti (es. vasculiti e polimialgia reumatica)²¹⁻²⁴. In questo contesto vale la pena citare il lavoro recentemente pubblicato da Korkmaz et al., che ha analizzato i valori medi di 25(OH)D in pazienti affetti da vasculite sistemica (VS) dei piccoli-medi vasi, in pazienti affetti da AR e in soggetti sani²². I pazienti VS presentavano una prevalenza di deficienza (<20 ng/ml) o insufficienza-deficienza (<30 ng/ml) significativamente superiore rispetto ai sani: 25(OH)D <20 ng/ml 51% (VS) versus 22% (sani); 25(OH)D <30 ng/ml 75% (VS) versus 34% (sani). Nei pazienti AR la prevalenza risultava sovrapponibile ai pazienti VS. Se invece si analizzavano i valori medi di 25(OH)D nei tre gruppi, si rilevavano valori di 25(OH)D sovrapponibili nei pazienti VS e AR, che risultavano significativamente inferiori rispetto ai soggetti sani, con una differenza media di circa 12 ng/ml. Non sono pochi gli studi che hanno evidenziato

un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D nelle vasculiti, dimostrando come questo reperto sia comune a tutte le vasculiti esaminate (incluse per esempio Takayasu, Behcet, ANCA-associate) ²²⁻²⁴.

In conclusione, questa breve revisione narrativa della letteratura sembra confermare come l'ipovitaminosi D sia un reperto comune in tutte le IRDs e come l'entità di questa deficienza (rispetto ai soggetti sani) sia assolutamente simile tra le varie IRDs.

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 IRDs, non sono in grado di definire un rapporto causa-effetto. In altre parole, non chiariscono l'eventuale nesso patogenetico tra una prolungata esposizione a ridotte concentrazioni di 25(OH)D e l'insorgenza della malattia. Dimostrare un rapporto causa-effetto nel caso della vitamina D non è semplice, in

quanto richiede degli studi longitudinali a lungo termine condotti sulla popolazione generale. In questo contesto, un certo numero di studi prospettici osservazionali e un RCT (descritto successivamente con gli studi di intervento terapeutico) hanno valutato l'incidenza di IRDs nella popolazione sana, in funzione dei valori basali di 25(OH)D o dell'intake (alimentazione ed esposizione ai raggi UVB) di colecalciferolo.

Due studi osservazionali hanno dimostrato una correlazione tra esposizione ai raggi UVB o intake di vitamina D₃ (alimentare o con supplementi) e il rischio di sviluppare AR ^{25,26}. 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 [*Hazard Ratio* (HR) 0,8; 95% CI 0,7-0,9] ²⁵. Questi risultati non sono stati confermati nello studio gemello NHSII ²⁵.

Il *Iowa Women's Health Study* (IWH),

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 (sia attraverso la dieta sia attraverso la supplementazione) fosse associato ad un ridotto rischio di AR [*Relative Risk* (RR) 0,7; 95% CI 0,4-1,0] ²⁶.

I dati del NHS e IWH sulla AR sono stati confermati da uno studio prospettico *population-based* che ha descritto, su 12.555 individui con valutazione basale della 25(OH)D e monitorati per un tempo medio di 10,8 anni, una riduzione del rischio relativo di sviluppare una IRDs incidente nei soggetti con più elevata 25(OH)D: per un incremento di 10 ng/ml HR 0,94 (95% CI 0,90-0,98) ²⁷.

Complessivamente, analizzando anche i report con risultati negativi, si può sostenere l'esistenza di un rapporto di causa-effetto tra prolungata esposizione a ridotti livelli di 25(OH)D e incidenza di IRDs nella popolazione generale ²⁵⁻³². Poiché il livello delle evidenze risulta più solido e significativo per l'artrite reumatoide rispetto

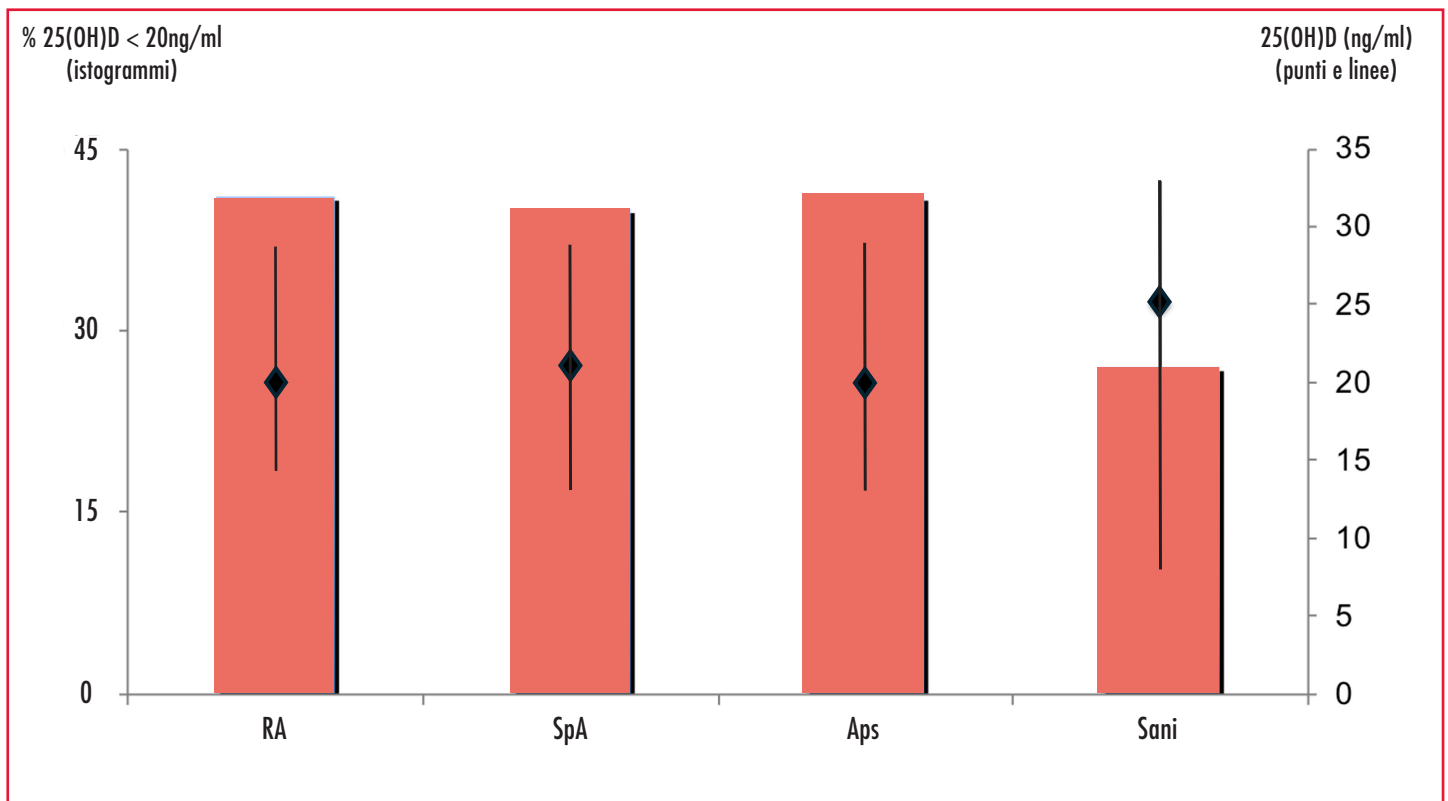


FIGURA 2.

Percentuale di pazienti con deficienza [25(OH)D < 20 ng/ml] di vitamina D (istogrammi) e valore medio di 25(OH)D (ng/ml) ± deviazione standard (punti e linee) in soggetti sani e affetti da AR, SpA e Aps – studio CARMA (da Urruticoechea-Arana et al., 2015, mod.) ¹².

ad altre IRDs, nuovi studi disegnati *ad hoc* dovranno approfondire il rapporto causa-effetto tra l'ipovitaminosi D e l'incidenza di IRDs, per patologie quali il LES, APs, SSc, SpA e vasculiti.

STATO VITAMINICO D E ATTIVITÀ/SEVERITÀ DI MALATTIA

L'esistenza di una relazione tra lo stato vitaminico D [25(OH)D] e l'attività/severità di malattia è stata documentata in numerosi studi condotti prevalentemente (ma non solo) in pazienti affetti da AR, LES e SSc, e non è pertanto più considerabile oggetto di controversia, stante l'omogeneità dei risultati pubblicati^{13,14,32-36}.

Per quanto riguarda i pazienti con AR, le evidenze depongono per una correlazione inversa tra stato vitaminico D e indicatori di severità/attività di malattia quali DAS28, VAS, VES e ACPA, come emerge dallo studio COMORA (1413 pazienti) e da un altro lavoro pubblicato da Wang et al.³³⁻³⁴.

I dati (già descritti) della coorte ESPOIR hanno confermato come nei pazienti con AR la presenza di una severa deficienza

di 25(OH)D (<10 ng/ml) sia associata ad una maggiore attività/severità di malattia alla valutazione basale, dimostrando inoltre *outcomes* funzionali e di progressione radiografica peggiori nei pazienti con 25(OH)D <10 ng/ml¹⁸. I dati delle analisi multivariate evidenziavano infatti un maggior rischio di disabilità a sei mesi (HAQ-DI score $\geq 0,5$ – OR 1,70; 95% CI 1,05-2,75) e progressione radiologica a 12 mesi (progressione mTSS – OR 1,76; 95% CI 1,01-3,06) nei pazienti AR con 25(OH)D inferiore a 10 ng/ml rispetto ai soggetti con valori superiori. Questi risultati sembrerebbero in parte convalidati anche nei pazienti con *early* RA³⁶.

Anche nel caso della SSc, della SpA e del LES i dati clinici depongono per una correlazione inversa tra 25(OH)D e attività di malattia o *outcomes* clinici (es. ulcere sclerodermiche, interstiziopatia polmonare e indici clinimetrici)^{13,14,35-40}. Nel caso della SSc, per esempio, Caimmi et al. hanno analizzato la relazione tra la variazione del valore di 25(OH)D nel corso del tempo e l'incidenza di ulcere digitali in 65 pazienti SSc, dimostrando

come una riduzione della 25(OH)D (48% dei pazienti) nel corso dei 5 anni di *follow-up* fosse associata ad un maggior rischio di sviluppare ulcere digitali (OR 16,6 – 95% CI 1,7-164,5)¹⁴. Questi risultati sono stati confermati in almeno un altro studio³⁷. In termini più generali la letteratura sembrerebbe suggerire come lo stato vitaminico D (unitamente ad altre variabili prognostiche) sia in grado di avere un impatto sul fenotipo nei pazienti SSc³⁷. Nello specifico soggetti affetti da SSc ipovitaminosici D presenterebbero una malattia più aggressiva, con coinvolgimento multiorgano più severo, specialmente a livello polmonare e cardiaco^{37,38}.

Una recente revisione sistematica della letteratura con metanalisi ha portato alla conclusione che anche nel caso del LES lo stato vitaminico D è inversamente correlato con l'attività/severità di malattia³⁹. Per esempio, confrontando il valore medio di 25(OH)D in funzione dell'attività di malattia misurata con SLEDAI in 199 pazienti LES, Eloi et al. hanno evidenziato un progressivo peggioramento dello

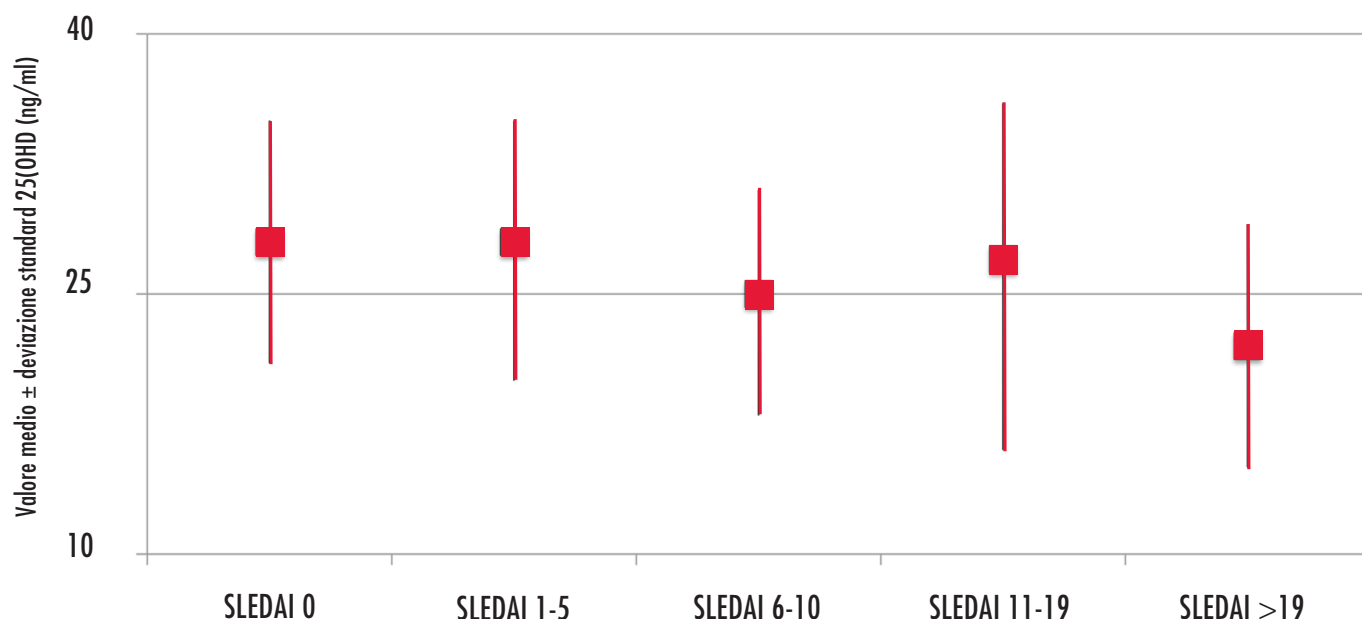


FIGURA 3.

Valori medi di 25(OH)D (ng/ml $\pm$ deviazione standard) in pazienti affetti da LES categorizzati sulla base dell'attività di malattia misurata con SLEDAI (da Eloi et al., 2017, mod.)¹³.

SLEDAI con il progressivo decremento della 25(OH)D (Fig. 3) ¹³.

Sebbene meno numerosi, anche nel caso della SpA la deficienza di vitamina D si è dimostrata avere un effetto sfavorevole sull'attività di malattia, sulla disabilità, sulla severità radiografica e, non meno importante, sulla massa ossea ⁴⁰.

Nel loro complesso, le evidenze descritte, coerenti con i dati sperimentali sull'effetto immunomodulante della vitamina D, definiscono l'esistenza di una relazione/interazione tra 25(OH)D e attività/severità di malattia nei pazienti con IRDs, indipendente dai fattori prognostici e di rischio più comunemente accettati.

STATO VITAMINICO D E MORTALITÀ NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE INFIAMMATORIE E AUTOIMMUNITARIE

L'esistenza di una relazione tra ipovitaminosi D e mortalità nella popolazione generale e nei soggetti con malattie croniche è ormai accertata da più di vent'anni ^{6,41}. Sono tuttavia recentissime le evidenze che confermano questa relazione anche nei pazienti affetti da IRDs, ed in particolare nei soggetti con AR ⁴²⁻⁴⁶. Due lavori estremamente significativi ^{42,43}, che hanno analizzato la relazione tra 25(OH)D e mortalità nei pazienti AR utilizzando i dati del *National Health and Nutrition Examination Survey* (più noto come NHANES), sono arrivati alle stesse conclusioni: l'ipovitaminosi D aumenta il rischio di mortalità, mortalità per cause cardiovascolari e mortalità per neoplasia nei pazienti affetti da AR, e questo effetto sarebbe particolarmente significativo nei soggetti di età superiore ai 60 anni e in quelli con fattori di rischio per malattie cardiovascolari (BMI, ipertensione e diabete). L'impatto di questi risultati nella pratica clinica è particolarmente rilevante se si considera che le due analisi hanno permesso di definire il valore limite di 25(OH)D al di sopra del quale si hanno benefici sulla mortalità (in termini di riduzione), stimato tra 20 ng/ml e 25 ng/ml. L'analisi dei dati NHANES è stata ulteriormente avvalorata da un grosso studio condotto su un database di origine diversa (*UK Biobank*, Gran Bretagna).

Analoghi risultati sono stati descritti anche nella SpA. In un'analisi retrospettiva di una coorte israeliana è stata dimostrata una relazione tra valori di 25(OH)D <30 ng/ml e la mortalità nei pazienti affetti da SA, con un effetto proporzionale al grado di ipovitaminosi D e più spiccato nei soggetti di genere maschile ⁴⁶. Sebbene siano decisamente meno rilevanti le evidenze su altre IRDs, indirettamente un effetto della vitamina D sulla mortalità

nella SSc o nel LES dovrebbe essere atteso in considerazione del rapporto tra ipovitaminosi D e complicanze internistiche in queste popolazioni, precedentemente descritte.

SUPPLEMENTAZIONE 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 *outcomes* clinici attraverso la supplementazione con colecalciferolo in pazienti con deficienza di vitamina D affetti da IRDs ¹⁰. I dati osservazionali prospettici (popolazione generale), così come per altre patologie croniche non trasmissibili, hanno inoltre ammesso la possibilità di ridurre la stessa incidenza delle IRDs nella popolazione sana attraverso dei protocolli di supplementazione ^{6,7}.

Il potenziale terapeutico del colecalciferolo e dei suoi metaboliti nelle IRDs è stato investigato in un certo numero di RCTs, oggetto di una recente revisione ¹⁰.

Nel caso del LES, sono state testate verso placebo dosi di colecalciferolo comprese tra 2000 UI e circa 7000 UI al giorno, in studi della durata compresa tra 3 mesi e 12 mesi condotti in pazienti con ipovitaminosi D. Due di questi studi – ed in particolare quello di durata più lunga (12 mesi) e quello con la dose cumulativa giornaliera di colecalciferolo più elevata (50.000 UI a settimana) – hanno chiaramente evidenziato un effetto benefico del colecalciferolo 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 attiva ¹⁰.

I dati conclusivi dei primi RCTs condotti in pazienti affetti da AR sono risultati meno solidi, benché estremamente incoraggianti, probabilmente anche in relazione ai numerosi limiti degli RCTs (numerosità dei pazienti, durata del *follow-up* e AR in remissione in uno studio) ¹⁰. In generale, questi RCTs, condotti in pazienti affetti da AR che presentavano ipovitaminosi D, hanno evidenziato un trend positivo su parametri quali il DAS28, la VES e i sintomi clinici, che tuttavia non raggiungeva la significatività statistica ¹⁰.

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 DAS28 ⁴⁷. 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/ml ⁴⁷.

Un supporto all'interpretazione dei risultati degli studi di supplementazione nella AR arriva da una recente metanalisi, che ha confermato l'importanza della dose e della durata della terapia sull'effetto benefico del colecalciferolo nei pazienti con AR: VAS e DAS28 dimostravano di migliorare nei soggetti trattati con colecalciferolo (rispetto a quelli non trattati) con dosi più elevate e per più lungo tempo ⁴⁸.

La pubblicazione nel 2022 dei dati dello studio VITAL ha spazzato via ogni dubbio e controversia circa l'effetto benefico della supplementazione con colecalciferolo (2000 UI al giorno) nelle malattie autoimmunitarie ⁴⁹. Il VITAL è sicuramente il più grande RCT pubblicato sull'argomento, avendo arruolato 25.871 soggetti monitorati per circa 5 anni. Obiettivo dell'analisi, in questo caso, era valutare l'impatto della supplementazione con vitamina D sull'incidenza di IRDs nella popolazione generale. In questo caso i pazienti arruolati non sono stati selezionati in funzione della carenza di vitamina D e la maggioranza presentava un valore di vitamina D nella norma. I risultati dello studio hanno permesso di dimostrare come la supplementazione di colecalciferolo fosse in grado di ridurre del 22% l'incidenza di malattie autoimmunitarie ⁴⁹. L'effetto risultava ancora più significativo e rilevante (39%) quando si escludevano dall'analisi i primi due anni di *follow-up* (per ovvi motivi di plausibilità biologica) ⁴⁹.

CONCLUSIONI

Con i limiti dovuti alla complessità ed eterogeneità delle IRDs, i dati della letteratura sembrerebbero confermare in maniera univoca un ruolo della vitamina D (patogenesi, severità e *outcomes*) in malattie quali AR, SSc, LES, APs, SpA.

Il significato della vitamina D in altre IRDs (es. vasculiti) sarebbe meno chiaro, prevalentemente per il ridotto numero di studi pubblicati e per la modesta qualità degli stessi, ma è tuttavia verosimile che anche in queste patologie la vitamina D giochi un ruolo rilevante.

Nel complesso si può affermare che:

- il mantenimento di appropriati livelli di 25(OH)D attraverso la supplementazione con colecalciferolo nella popolazione generale possa ridurre l'incidenza di numerose IRDs, unitamente ad altri interventi preventivi;
- il mantenimento di appropriati livelli di 25(OH)D attraverso la supplementazione con colecalciferolo in pazienti affetti da IRDs possa ridurre l'attività/severità di malattia, alcune complicanze e, nel caso della AR e SpA, anche la mortalità.

Sulla base dei dati derivati dai RCTs, la supplementazione con colecalciferolo a dosi appropriate dovrebbe pertanto essere offerta a tutti i pazienti affetti da IRDs 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 IRDs normovitaminosici D finalizzato a migliorare il decorso clinico e gli *outcomes* della malattia (ora ritenuto plausibile) dovrà invece essere oggetto di ulteriori RCTs 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(6 Suppl):1678S-1688S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1678S>
- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79:362-371. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.3.362>
- 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;63:129-147. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2011.129>
- Giannini S, Giusti A, Minisola S, et al. The Immunologic Profile of Vitamin D and Its Role in Different Immune-Mediated Diseases: An Expert Opinion. *Nutrients* 2022;14:473. <https://doi.org/10.3390/nu14030473>
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-776. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0004>
- Autier P, Boniol M, Pizot C, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:76-89. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70165-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70165-7)
- Dumbre D, Upendra S, Zacharias BS. Unraveling the Relationship Between Vitamin D and Noncommunicable Diseases: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Public Health Nurs* 2025. <https://doi.org/10.1111/phn.13521>
- Athanassiou L, Kostoglou-Athanassiou I, Koutsilieris M, et al. Vitamin D and Autoimmune Rheumatic Diseases. *Biomolecules* 2023;13:709. <https://doi.org/10.3390/biom13040709>
- Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* 2018;10:1656. <https://doi.org/10.3390/nu10111656>
- Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, et al. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Front Immunol* 2017;7:697. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00697>
- 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. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02586>
- 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. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0704-4>
- Eloi M, Horvath DV, Ortega JC, et al. 25-Hydroxyvitamin D Serum Concentration, Not Free and Bioavailable Vitamin D, Is Associated with Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *PloS One* 2017;12:e0170323. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170323>
- Caimmi C, Bertoldo E, Pozza A, et al. Vitamin D serum levels and the risk of digital ulcers in systemic sclerosis: A longitudinal study. *Int J Rheum Dis* 2019;22:1041-1045. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13554>
- Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:827-833.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102392>
- An L, Sun MH, Chen F, et al. Vitamin D levels in systemic sclerosis patients: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:3119-3125. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S144860>
- Mouterde G, Gamon E, Rincheval N, et al. Association Between Vitamin D Deficiency and Disease Activity, Disability, and Radiographic Progression in Early Rheumatoid Arthritis: The ESPOIR Cohort. *J Rheumatol* 2020;47:1624-1628. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190795>
- Rotondo C, Cantatore FP, Cici D, et al. Vitamin D Status and Psoriatic Arthritis: Association with the Risk for Sacroiliitis and Influence on the Retention Rate of Methotrexate Monotherapy and First Biological Drug Survival-A Retrospective Study. *Int J Mol Sci* 2023;24:5368. <https://doi.org/10.3390/ijms24065368>
- Radić M, Đogaš H, Kolak E, et al. Vitamin D in psoriatic arthritis - A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2023;60:152200. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2023.152200>
- de Carvalho JF, Shoenfeld Y. High frequency of vitamin D insufficiency in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25:574-575. https://doi.org/10.26355/eurrev_202101_24611
- Korkmaz FN, Ozen G, Unal AU, et al. Vitamin D levels in patients with small and medium vessel vasculitis. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2022;18:141-146. <https://doi.org/10.1016/j.reumae.2020.11.004>
- Melikoglu M, Sahin M, Alkan Melikoglu M. Vitamin D in Behçet's Disease, a Brief Review of the Literature. *Eurasian J Med* 2022;54(Suppl1):S29-S33. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2022.22300>

- 24 Hashemzadeh K, Rezazadeh M, Eftekhari A, et al. Vitamin D Levels in Patients with Behcet's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Rheumatol Rev* 2022;18:203-211. <https://doi.org/10.2174/1573397118666220218112841>
- 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;72:506-511. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202302>
- 26 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;50:72-77. <https://doi.org/10.1002/art.11434>
- 27 Skaaby T, Husemoen LL, Thuesen BH, et al. Prospective population-based study of the association between vitamin D status and incidence of autoimmune disease. *Endocrine* 2015;50:231-238. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0547-4>
- 28 Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2012;31:1733-1739. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2080-7>
- 29 Hiraki LT, Arkema EV, Cui J, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D level and risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:2243-2248. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu276>
- 30 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;64:1829-1836. <https://doi.org/10.1002/acr.21776>
- 31 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;67:530-535. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.072736>
- 32 Rossini M, Gatti D, Viapiana O, et al. Vitamin D and rheumatic diseases. *Reumatismo* 2014;66:153-170. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2014.788>
- 33 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. <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2016.5556>
- 34 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. <https://doi.org/10.1155/2017/5491676>
- 35 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179062>
- 36 Quintana-Duque MA, Caminos JE, Varela-Nariño A, et al. The Role of 25-Hydroxyvitamin D as a Predictor of Clinical and Radiological Outcomes in Early Onset Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol* 2017;23:33-39. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000477>
- 37 Cutolo M, Soldano S, Sulli A, et al. Influence of Seasonal Vitamin D Changes on Clinical Manifestations of Rheumatoid Arthritis and Systemic Sclerosis. *Front Immunol* 2021;12:683665. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.683665>
- 38 Groseanu L, Bojinca V, Gudu T, et al. Low vitamin D status in systemic sclerosis and the impact on disease phenotype. *Eur J Rheumatol* 2016;3:50-55. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2015.0065>
- 39 Guan SY, Cai HY, Wang P, et al. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2019;22:1803-1813. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13676>
- 40 Elelemy G, Hassan W, Nasr M, et al. Hypovitaminosis D in Patients with Ankylosing Spondylitis: Frequency and Consequences. *Curr Rheumatol Rev* 2021;17:365-372. <https://doi.org/10.2174/1573397117666210308122515>
- 41 Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD007470. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007470.pub3>
- 42 Feng Y, Zhu P, Yan D, et al. Implications of vitamin D levels or status for mortality in rheumatoid arthritis: analysis of 2001-2018 data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Front Immunol* 2024;15:1425119. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1425119>
- 43 Cai B, Zhou M, Xiao Q, et al. L-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality of individuals with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62:575-582. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac341>
- 44 Malakooti SK, Siddiqui H, Wilson B, et al. Higher Vitamin D Levels before Methotrexate Therapy Initiation Are Associated with Lower Subsequent Mortality in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nutrients* 2024;16:401. <https://doi.org/10.3390/nu16030401>
- 45 Chen S, Chen S, Zhao Z, et al. Association of circulating vitamin D and omega 3 fatty acid with all-cause mortality in patients with rheumatoid arthritis: A large population-based cohort study. *Maturitas* 2023;178:107848. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.107848>
- 46 Ben-Shabat N, Watad A, Shabat A, et al. Low Vitamin D Levels Predict Mortality in Ankylosing Spondylitis Patients: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Nutrients* 2020;12:1400. <https://doi.org/10.3390/nu12051400>
- 47 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;29:1059-1062. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1532622>
- 48 Guan Y, Hao Y, Guan Y, et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:596007. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.596007>
- 49 Hahn J, Cook NR, Alexander EK, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ* 2022;376:e066452. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066452>