

## IL DEFICIT DI VITAMINA D INFLUENZA DIFFUSIONE E SEVERITÀ DEL COVID-19?

**Coordinatore**

Vincenzo Toscano

**Editors**

Marco Caputo & Renato Cozzi

La mortalità da COVID-19 è più elevata in alcuni Paesi rispetto ad altri. Molti fattori potrebbero influire su questo dato, quali l'età media della popolazione, lo stato socio-economico, la salute generale, l'accesso alle cure mediche e/o la loro qualità.

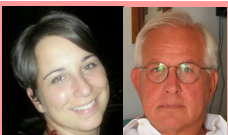
Un numero crescente di lavori sta mettendo in luce una **probabile associazione tra COVID-19 e status vitaminico D**. Infatti, la diffusione del virus Sars-Cov 2, responsabile del COVID-19, è iniziata nell'emisfero nord della Terra alla fine della stagione invernale del 2019, momento in cui i livelli di vitamina D sono notoriamente ridotti. La diffusione della malattia ha avuto poi un andamento apparentemente irregolare. Infatti, la più bassa percentuale di casi e tassi ridotti di mortalità sono stati riscontrati in Paesi dove la fortificazione dei cibi con vitamina D è effettuata di *routine*, a causa della ridotta esposizione alle radiazioni ultraviolette B, quali la Norvegia. Invece sono state particolarmente colpite Italia e Spagna, dove il deficit di vitamina D è largamente diffuso (1). In tutti i paesi con più di 150 casi è documentata una correlazione tra mortalità da COVID-19 e latitudine (in riferimento alla capitale di ogni paese coinvolto, dati provenienti da <https://www.worldometers.info/coronavirus>) (2). Ad ulteriore conferma del potenziale ruolo della vitamina D è da ricordare il dato dell'Ufficio per le Statistiche Nazionali del Regno Unito, che ha evidenziato una mortalità da COVID-19 più di quattro volte maggiore nella popolazione nera inglese e gallese, con livelli di vitamina D tendenzialmente ridotti a causa della pelle scura, rispetto a quella bianca (1).

Tanti sono gli studi di associazione pubblicati per valutare la relazione tra deficit di vitamina D e pandemia da COVID-19, ma, ad oggi, abbiamo un solo studio prospettico che ha valutato i livelli effettivi di vitamina D in pazienti ospedalizzati durante il periodo della pandemia (3). Questo lavoro ha riscontrato valori di vitamina D marcatamente più bassi nei pazienti positivi a Sars-Cov 2 rispetto a quelli negativi. Alla luce dei dati disponibili, non è, però, possibile stabilire se l'ipovitaminosi D sia la causa della diffusione e della letalità del COVID-19 o se ne sia la conseguenza.

Le evidenze disponibili suggeriscono che **il deficit di vitamina D potrebbe essere associato a un aumento del rischio di infezione da COVID-19**. Tre sono i **possibili meccanismi d'azione** (4) attraverso i quali l'ipovitaminosi D può favorire un peggioramento dell'esito clinico dei pazienti affetti da Sars-Cov 2:

- ridotta produzione di catelicidina e difensine, peptidi anti-microbici normalmente presenti nell'epitelio respiratorio, che favorisce la replicazione del virus;
- stimolazione dei linfociti T *helper* 1, che determina in molti tessuti un incremento di citochine infiammatorie, che a loro volta favoriscono un aumento dello *stress* ossidativo con conseguente danno di organi interni;
- aumentata risposta infiammatoria mediata da disregolazione del sistema renina-angiotensina (RAS). Infatti, la vitamina D interagisce con l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE-2), utilizzato da Sars-Cov 2 come recettore d'ingresso. Sars-Cov 2 *down-regola* l'espressione di ACE-2, favorendo un'aumentata formazione di angiotensina 2 che, attraverso i recettori AT1, attiva il *nuclear factor-κB*, determinando un incremento della risposta infiammatoria, con conseguente aumentato rischio di sindrome da *distress* respiratorio acuto (ARDS), polmonite, miocardite, malattie cardio-vascolari, ipertensione, scompenso cardiaco e insufficienza renale cronica. A ulteriore dimostrazione del ruolo di questo enzima è interessante notare che il COVID-19 colpisce principalmente persone anziane e uomini (che presentano una più bassa espressione di ACE-2) e meno donne e bambini (in cui l'espressione di ACE-2 è generalmente più alta).

Per effetto dei meccanismi sopra-descritti, **livelli ottimali di vitamina D potrebbero ridurre la risposta infiammatoria all'infezione da Sars-Cov 2**, riducendo la severità della polmonite. Questo effetto della vitamina D sulla flogosi è stato evidenziato in diversi studi. Ricerche pre-cliniche su topi hanno evidenziato che la somministrazione di calcitriolo è efficace nel ridurre il danno acuto polmonare indotto dai lipo-polisaccaridi, probabilmente modulando il RAS, e che il *deficit* cronico di vitamina D distrugge le strutture polmonari, ostacola lo sviluppo polmonare e promuove la fibrosi polmonare (5).



**Letizia Ceccoli<sup>1</sup> ([ceccoli.letizia@libero.it](mailto:ceccoli.letizia@libero.it)) & Cristiano Maria Francucci<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>UOC Medicina Interna, Ospedale di Stato san Marino (RSM)

<sup>2</sup>Dipartimento di Post-Acuzie Continuità Assistenziale

Istituto Nazionale di Ricovero e Cura per Anziani (INRCA- IRCCS) - Ancona

Gruppo Villa Maria Care & Research - San Pier Damiano Hospital - Faenza (Ravenna)

Una metanalisi del 2017 (6), effettuata su 25 studi di intervento randomizzati per un totale di 10.933 pazienti, ha mostrato che la supplementazione con vitamina D riduce di 2/3 l'incidenza di infezioni respiratorie acute in pazienti con livelli di 25-OH-vitamina D < 10 ng/mL (< 25 nmol/L).

Concludendo, sicuramente sono necessari ulteriori studi per esplorare meglio la possibile associazione tra ipovitaminosi D e morbilità e mortalità da COVID-19 e per valutare se la somministrazione di vitamina D possa evitare o rendere meno gravi le manifestazioni della malattia. Ma, dato che la realizzazione di studi randomizzati e controllati necessita di tanto tempo, **è ragionevole in questo periodo di emergenza sanitaria**, soprattutto in paesi quali l'Italia in cui il deficit di vitamina D è molto diffuso, **promuovere campagne di sensibilizzazione per garantire un'adeguata esposizione solare e aumentare il consumo di cibi addizionati con vitamina D o l'integrazione farmacologica per ottimizzare i livelli di 25-OH-vitamina D**, così come recentemente consigliato dalla *British Dietetic Association* e dal Governo Scozzese (5).

### Bibliografia

1. Mitchell F. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol* [2020, 8: 570](#).
2. Rhodes JM, et al. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. *Aliment Pharmacol Ther* [2020, 51: 1434-7](#).
3. Baktash V, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J* [2020, DOI: postgradmedj-2020-138712](#).
4. Aygun H. Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* [2020, 393: 1157-60](#).
5. Isaia G, Medico E. Associations between hypovitaminosis D and Covid-19: a narrative review. *Aging Clin Exp Res* [2020, 32: 1879-81](#).
6. Martineau AR, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* [2017, 356: i6583](#).