

# Effetti della carenza di vitamina D sulle citochine infiammatorie

VITAMIN D

UpDates

2023;6(4):136-139

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2023-8>

**Ombretta Viapiana**

Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona

Oltre a svolgere un ruolo essenziale nel mantenimento della salute delle ossa, la vitamina D è anche riconosciuta per le sue azioni antibatteriche, antiproliferative, immunomodulatorie e antinfiammatorie<sup>1,2</sup>. In particolare, le funzioni immunomodulatorie sono di crescente interesse scientifico. Sono infatti stati pubblicati negli ultimi anni dati sia clinici che epidemiologici a supporto del legame tra lo stato della vitamina D e l'incidenza e la gravità di condizioni immunocorrelate, come la sclerosi multipla, la psoriasi, il diabete, l'artrite reumatoide, le malattie infiammatorie intestinali e le malattie infettive<sup>1,2</sup>. Se l'associazione tra questi eventi patologici e la carenza di vitamina D è stata largamente dimostrata, non altrettanto si può dire dell'effetto della supplementazione con colecalciferolo sugli stessi fenomeni. A complicare il quadro, gli studi pubblicati sono estremamente eterogenei per popolazione considerata, per livelli basali di 25(OH)D, per entità della supplementazione e per la modalità (quotidiana piuttosto che a boli) con cui è stata somministrata.

L'attenzione circa l'effetto della supplementazione con colecalciferolo sulle cellule immunitarie e sulle citochine infiammatorie è stata sicuramente riaccesa dalla pubblicazione lo scorso anno dello studio VITAL. In questo studio sono stati arruolati 25.571 soggetti, randomizzati all'assunzione per 5 anni di 2.000 UI di colecalciferolo al giorno (con o senza aggiunta di omega-3) rispetto a placebo, dimostrando una riduzione dell'incidenza di malattie autoimmuni, tra cui artrite reumatoide, polimialgia reumatica e psoriasi, del 22%<sup>3</sup>.

La regolazione dell'infiammazione e l'espressione delle citochine è di cruciale importanza anche per la recente ipotesi dell'"inflammaging": con l'aumentare dell'età si verificherebbe, infatti, lo spostamento verso uno stato proinfiammatorio che creerebbe e manterrebbe un'infiammazione cronica di basso grado (solo parzialmente rilevabile da biomarcatori sierici quali la proteina C reattiva [PCR]) con un successivo lento ac-

cumulo di danno. Questo invecchiamento guidato dall'infiammazione cronica sarebbe la base della progressione verso varie malattie croniche<sup>4</sup>. Questo sarebbe confermato anche da un recente studio su una biobanca anglosassone su 397.737 soggetti, di età compresa tra 37 e 73 anni. La carenza di vitamina D è risultata associata a maggiore mortalità per varie cause anche se non ai classici marcatori sierici di infiammazione. Se questo è valido nella popolazione generale potrebbe tuttavia essere diverso nelle popolazioni di pazienti con elevata infiammazione, come individui con cancro, diabete mellito o malattie cardiovascolari acute, in cui la supplementazione in soggetti carenti ha evidenziato una riduzione della PCR ad alta sensibilità<sup>5</sup>.

## MECCANISMO D'AZIONE DELLA VITAMINA D

La vitamina D può agire con meccanismo endocrino (la tipica azione di regolazione del metabolismo osseo), ma anche autocrino-paracrino grazie alla presenza all'interno delle singole cellule dell'enzima 1 $\alpha$ -idrossilasi in grado di produrre il metabolita attivo 1,25(OH)<sub>2</sub>D. È l'azione autocrina-paracrina quella responsabile dell'effetto sulle cellule del sistema immunitario e di conseguenza sulla produzione di citochine proinfiammatorie. L'azione del metabolita attivo così prodotto è modulata dal legame con il suo recettore (VDR). Il VDR presente all'interno del nucleo di numerosissimi tipi cellulari media due tipi di azioni<sup>1,6</sup>:

- percorso non genomico: il legame del ligando ai VDR presenti nel citosol innesca molteplici percorsi a cascate di segnalazione intracellulare, portando a risposte immediate indipendenti dalla trascrizione genica nelle cellule;
- percorso genomico: il recettore dell'acido retinoico forma un eterodimero con il VDR legato a 1,25(OH)<sub>2</sub>D. L'eterodimero trasloca nel nucleo cellulare e si lega a degli specifici elementi di risposta alla vi-

### Corrispondenza

**Ombretta Viapiana**

ombretta.viapiana@univr.it

### Conflitto di interessi

L'Autrice dichiara nessun conflitto di interessi.

### How to cite this article:

Viapiana O. Effetti della carenza di vitamina D sulle citochine infiammatorie. *Vitamin D – Updates* 2023;6(4):136-139. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2023-8>

© 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>

tamina D (VDRE) su geni bersaglio, regolando di conseguenza la trascrizione nucleare.

Sia il VDR che l'1- $\alpha$ -idrossilasi sono espressi da diversi tipi di cellule immunitarie, tra cui macrofagi, cellule T, cellule dendritiche, monociti e cellule B, e l'evidenza di studi preclinici ha dimostrato che la vitamina D esercita effetti biologici sia sul sistema immunitario innato che su quello adattativo (Tab. I). L'1- $\alpha$ -idrossilasi extra-renale non è sovraregolata dal PTH (ormone paratiroideo); pertanto, la produzione di 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dipende dai livelli del substrato 25(OH)D<sub>3</sub> e può essere regolata da segnali infiammatori, come il polisaccaride (LPS) e le citochine stesse<sup>1,2,6</sup>.

La vitamina D avrebbe un effetto diretto sulla produzione di citochine i cui meccanismi principali sono riassunti nella Tabella II<sup>6</sup>.

### CARENZA DI VITAMINA D E CITOCINE PRO-INFIAMMATORIE

La carenza di vitamina D è associata a un aumento dei livelli sierici di mediatori pro-infiammatori, tra cui l'IL-6 e il fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), che sono correlati sia allo sviluppo che alla progressione di patologie infiammatorie reumatiche e vascolari<sup>1,2</sup>.

Oltre alle evidenze ormai datate che hanno osservato un'associazione tra deficit di vitamina D e citochine pro-infiammatorie nelle classiche patologie reumatologiche infiammatorie, come l'artrite reumatoide o le connettiviti, è stato recentemente pubblicato uno studio che ha documentato una correlazione lineare tra entità del deficit di vitamina D e incremento dei livelli di IL-6 e IL-8 nella fibromialgia. In particolare, livelli ridotti di vitamina D erano associati a maggiori punteggi sia per il dolore diffuso che per gli scores di attività di malattia<sup>7</sup>. In maniera analoga in un altro studio degli stessi autori in pazienti affetti da osteoartrite di ginocchio è stata osservata una correlazione tra deficit di vitamina D e livelli più elevati di IL-6, e i livelli di IL-6 a loro volta sono risultati associati allo stadio radiografico della patologia e alla scala di funzionalità del paziente<sup>8</sup>.

Infine, uno studio condotto su pazienti obesi ha rivelato che le ridotte concentrazioni sieriche di 25(OH)D erano solitamente correlate a livelli aumentati di altri biomarcatori di infiammazione vascolare, come la PCR ad alta sensibilità e il fibrinogeno.

**TABELLA I.**

Principali effetti della vitamina D sull'attività delle cellule coinvolte nell'immunità innata e adattativa.

Immunità innata	Immunità adattativa
Aumento della differenziazione dei macrofagi	Riduzione delle citochine Th1
Azione battericida	Aumento delle citochine Th2
Inibizione della maturazione delle cellule dendritiche	Riduzione della differenziazione a Th17
Inibizione della presentazione dell'antigene	Aumento della differenziazione dei T-regs
	Riduzione della proliferazione delle cellule B
	Induzione dell'apoptosi delle cellule B
	Inibizione della produzione di plasmacellule
	Inibizione della secrezione di immunoglobuline

Th1: T Helper 1; Th2: T Helper 2; Th17: T Helper 17, T-regs: cellule T regolatorie.

**TABELLA II.**

Principali meccanismi con cui la vitamina D esplica il suo effetto antinfiammatorio.

Bersaglio molecolare	Meccanismo	Effetto
MAP chinasi fosfatasi 5	Attivazione dell'enzima che a sua volta inibisce p38	Blocco del processo di amplificazione della cascata infiammatoria mediato da p38
NF-kB	Tramite legame al VDR inibizione del fattore di trascrizione NF-kB	Riduzione della trascrizione/produzione di TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ e di conseguenza IL-6
Cicloossigenasi 2	Inibizione diretta della produzione di prostaglandine	Riduzione della proliferazione cellulare e dell'angiogenesi

TNF- $\alpha$ : fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ ; NF-kB: fattore nucleare kappa B; IL-1 $\beta$ : interleuchina-1 beta; IL-6: interleuchina-6.

Conclusioni simili sono state raggiunte per i bambini gravemente obesi<sup>1</sup>. Tutti questi studi supportano l'ipotesi che nei soggetti carenti di vitamina D sia presente un contemporaneo incremento delle citochine pro-infiammatorie indipendentemente che si tratti di soggetti sani o di soggetti affetti da varie patologie reumatologiche e non.

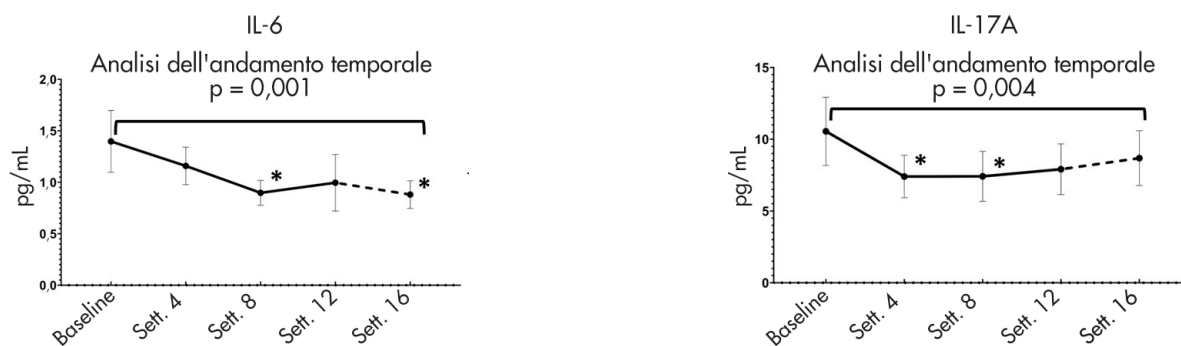
### EFFETTO DELLA SOMMINISTRAZIONE DI COLECALCIFEROLO NEI SOGGETTI CARENTI

Se esistono molte evidenze dell'associazione tra deficit di vitamina D e incremento delle citochine infiammatorie, pochi sono invece gli studi che hanno valutato l'effetto della somministrazione di coledalcaliferolo sullo stato infiammatorio e spesso sono presenti bias che ne limitano l'interpretazione.

In un gruppo di soggetti giovani e sani, ma carenti di vitamina D, abbiamo recen-

temente valutato l'effetto del coledalcaliferolo somministrato in 12 settimane sulla produzione di IL-17A, IL-6, IL-8, IL-10, IL-23 e TNF- $\alpha$ . Abbiamo osservato una progressiva riduzione dei livelli di IL-6 e IL-17A, mentre non sono state riscontrate differenze significative nelle concentrazioni sieriche delle altre citochine (Fig. 1)<sup>9</sup>. IL-6 e IL-17 sono due citochine chiave rispettivamente nell'artrite reumatoide e nelle spondiloartriti. La riduzione dei livelli sierici osservati in questo studio potrebbe supportare un possibile ruolo dell'integrazione di vitamina D nei pazienti affetti da malattie reumatologiche per ottimizzare la risposta terapeutica ai farmaci specifici. A supporto di questa opzione è stato inoltre osservato che nei pazienti con artrite reumatoide a seconda dei livelli sierici di 25(OH)D, l'integrazione di vitamina D avrebbe effetti diversi (positivi) sul dolore e sull'attività della malattia<sup>10</sup>.

In un altro studio su soggetti sani ma an-



IL-6: interleuchina-6; IL-17A: interleuchina-17A; Sett.: settimana.

### FIGURA 1.

Effetti della supplementazione con colecalciferolo sui livelli sierici di IL-6 e IL-17A in soggetti giovani, sani e carenti di vitamina D<sup>9</sup>.

ziani (età media sopra i 70 anni) la somministrazione di colecalciferolo non ha invece modificato l'espressione genica e i livelli sierici di IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ . Da sottolineare tuttavia come i livelli di 25(OH)D sierici basali fossero più alti rispetto allo studio precedente e il dosaggio di colecalciferolo variabile a seconda dei gruppi di trattamento<sup>11</sup>.

L'effetto sulla riduzione delle citochine è stato studiato anche in un piccolo gruppo di uomini sani sottoposti a intensa attività fisica di resistenza. Rispetto al placebo i soggetti supplementati hanno mostrato effetti positivi in termini di aumento dei livelli ematici di 25(OH)D, rapporto CD4+/CD8+ (risposta immunitaria) e capacità aerobica, inibendo le citochine infiammatorie (IL-6 e in misura minore TNF) e CK (creatina chinasi) e LDH (lattato deidrogenasi) (indicatori del danno muscolare)<sup>12</sup>.

In Tabella III sono riassunte le caratteristiche principali degli studi che hanno valutato gli effetti della supplementazione con colecalciferolo sui livelli sierici delle citochine infiammatorie. L'effetto è più controverso invece in condizioni patologiche. Una metanalisi di qualche anno fa su oltre 80 studi in condizioni patologiche differenti non ha evidenziato effetti significativi dell'integrazione di vitamina D sui biomarcatori infiammatori, tra cui proteina C-reattiva, IL-6 e TNF- $\alpha$ . Oltre all'eterogeneità delle condizioni morbose e della loro patogenesi, c'è da sottolineare che solo in 22 di questi studi è stata dosata l'IL-6 e solo in 25 il TNF- $\alpha$ <sup>13</sup>.

Valutando alcune condizioni cliniche specifiche, Corrado et al. hanno recentemente dimostrato che l'esposizione in vitro a dosi

crescenti di 1-25(OH)<sub>2</sub>D in soggetti carenti era associata a una significativa riduzione di IL-17A e delle citochine profibrotiche (FGF2, TGF- $\beta$ , CTGF) sia nei pazienti con sclerosi sistemica che nei soggetti sani, con un effetto dose-dipendente<sup>14</sup>.

Invece in 44 pazienti affetti da sclerosi multipla e carenti in vitamina D, dopo 12 mesi di supplementazione con 500-1000 UI/die [a seconda dei livelli basali di 25(OH)D] di colecalciferolo, è stato osservato un aumento dei livelli sierici di citochine antinfiammatorie (IL-10, TGF- $\beta$ ) e dell'IFN- $\gamma$  regolatorio, mentre l'IL-17 (proinfiammatoria) è rimasta invariata<sup>15</sup>.

In pazienti affetti da patologia cardiovascolare l'integrazione di vitamina D, in soggetti carenti, è stata in grado di ridurre l'espressione di citochine pro-infiammatorie e proaterogeniche come IL-2 e in-

### TABELLA III.

Studi che hanno valutato l'effetto della somministrazione di colecalciferolo sulle citochine pro-infiammatorie

Autore	N. pazienti	Età media (anni)	25(OH)D (ng/mL)	Dose somministrata	Durata	Effetto
Fassio et al.	75	34	13,7	<ul style="list-style-type: none"> <li>10.000 UI/die per 8 settimane poi 1.000 UI/die per 4 settimane</li> <li>50.000 UI/settimana per 12 settimane</li> <li>100.000 UI a settimane alterne per 12 settimane</li> </ul>	12 settimane	Riduzione IL-6 e IL-17A
Berlanga et al.	305	72	20	<ul style="list-style-type: none"> <li>4.000 UI/die</li> <li>2.000 UI/die</li> <li>Placebo</li> </ul>	1 anno	Non effetto significativo
Liu et al.	18	22	22	<ul style="list-style-type: none"> <li>5.000 UI/die</li> <li>Placebo</li> </ul>	4 settimane	Riduzione IL-6

IL-6: interleuchina-6; IL-17A: interleuchina-17A.

terferone- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), che sono responsabili dell'attivazione delle cellule T-helper-1 e dell'infiammazione vascolare <sup>1</sup>.

Un discorso a parte merita lo stato di obesità. L'infiammazione cronica di basso grado sembra giocare un ruolo cruciale nello sviluppo delle comorbilità associate all'obesità, come l'insulino-resistenza, le malattie cardiovascolari e il cancro. La risposta infiammatoria sistemica nell'obesità avrebbe origine principalmente dal tessuto adiposo, promuovendo l'infiltrazione di cellule infiammatorie (macrofagi) e il rilascio di mediatori pro-infiammatori, portando a un'infiammazione sistemica di basso grado. A sostegno di ciò, studi precedenti hanno mostrato correlazioni positive tra il volume del tessuto adiposo e la secrezione di citochine pro-infiammatorie <sup>4</sup>. Un recente studio ha valutato l'effetto della supplementazione con probiotici (ceppi di lattobacilli e bifidobatteri), omega-3 e omega-6 e vitamina D sull'infiammazione di basso grado in individui con sovrappeso e obesità. Lo studio non ha mostrato differenze sull'outcome primario che erano i livelli di hs-CRP (proteina C-reattiva ad alta sensibilità). Tuttavia, nei soggetti trattati i livelli sierici di IL-6 sono diminuiti dopo la somministrazione a indicare un effetto seppur modesto sull'infiammazione <sup>16</sup>. I limiti principali di questo studio sono oltre la limitata casistica, la somministrazione contemporanea di probiotici omega-3-6 e colecalciferolo che non permettono di distinguere l'effetto dei singoli elementi e la bassa dose di vitamina D somministrata (200 UI/die, ben al di sotto delle dosi che finora hanno dimostrato effetti extrascheletrici). Sebbene il razionale sia molto forte, solo uno studio ha documentato una riduzione della concentrazione sierica di IL-6 dopo la sola somministrazione di colecalciferolo nei soggetti obesi <sup>17</sup>.

## CONCLUSIONI

Gli studi che hanno valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D sulle citochine infiammatorie sono ancora pochi, talvolta con risultati discordanti e spesso non confrontabili tra loro in quanto condotti su popolazioni a volte carenti, a volte no e con comorbilità differenti. Tuttavia negli studi condotti su soggetti giovani, sani e carenti di vitamina D, dove i fattori confondenti sono ridotti, ed è possibile così valutare l'effetto "puro" del colecalciferolo, si evidenzia un effetto della supplementazione nel ridurre le citochine pro-infiam-

matorie. Se questi dati si confermassero, la vitamina D potrebbe diventare un trattamento complementare nella prevenzione e nel trattamento di numerose patologie reumatiche e infiammatorie.

## Bibliografia

- Holick MF, Mazzei L, García Menéndez S, et al. Genomic or non-genomic? A question about the pleiotropic roles of vitamin D in inflammatory-based diseases. *Nutrients* 2023;15:767. <https://doi.org/10.3390/nu15030767>
- 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>
- 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>
- Laird E, O'Halloran AM, Molloy AM, et al. Vitamin D status & associations with inflammation in older adults. *PLoS ONE* 2023;18:e0287169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287169>
- Sha S, Gwenzi T, Chen LJ et al. About the associations of vitamin D deficiency and biomarkers of systemic inflammatory response with all-cause and cause-specific mortality in a general population sample of almost 400,000 UK Biobank participants. *Eur J Epidemiol* 2023;38:957-971. <https://doi.org/10.1007/s10654-023-01023-2>
- El-Sharkawy A, Malki A. Vitamin D signaling in inflammation and cancer: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Molecules* 2020;25:3219. <https://doi.org/10.3390/molecules25143219>
- Zabihyeganeh M, Kadijani AA, Akbari A, et al. Association of serum vitamin D status with serum pro-inflammatory cytokine levels and clinical severity of fibromyalgia patients. *Clinical Nutr ESPEN* 2023;55:71-75. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.03.006>
- Kadijani AA, Bagherifard A, Mohammadi F, et al. Association of serum vitamin D with serum cytokine profile in patients with knee osteoarthritis. *Cartilage* 2021;13:1610S-1618S. <https://doi.org/10.1177/19476035211010309>
- Fassio A, Gatti D, Rossini M, et al. Effects on serum inflammatory cytokines of cholecalciferol supplementation in healthy subjects with vitamin D deficiency. *Nutrients* 2022;14:4823. <https://doi.org/10.3390/nu14224823>
- 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>
- Berlanga-Taylor AJ, Plant K, Dahl A, et al. Genomic response to vitamin D supplementation in the setting of a randomized, placebo-controlled trial. *EBioMedicine* 2018;31:133-142. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.04.010>
- Liu MC, Weng PW, Chen SC, et al. Immunologic, anti-inflammatory, and anti-muscle damage profile of supplemented vitamin D<sub>3</sub> in healthy adults on strenuous endurance exercise. *Biology (Basel)* 2023;12:657. <https://doi.org/10.3390/biology12050657>
- Autier P, Mullie P, Macacu A, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:986-1004. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30357-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30357-1)
- Corrado A, Rotondo C, Sanpaolo ER, et al. 1,25OH-Vitamin D3 and IL-17 Inhibition Modulate Pro-Fibrotic Cytokines Production in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Systemic Sclerosis. *Int J Med Sci* 2022;19:867-877. <https://doi.org/10.7150/ijms.70984>
- Walawska-Hrycek A, Galus W, Hrycek E, et al. The impact of vitamin D low doses on its serum level and cytokine profile in multiple sclerosis patients. *J Clin Med* 2021;10:2781. <https://doi.org/10.3390/jcm10132781>
- Kopp L, Schweinlin A, Tingö L, et al. Potential modulation of inflammation and physical function by combined probiotics, omega-3 supplementation and vitamin D supplementation in overweight/obese patients with chronic low-grade inflammation: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Mol Sci* 2023;24:8567. <https://doi.org/10.3390/ijms24108567>
- Beilfuss J, Berg V, Sneve M, et al. Effects of a 1-year supplementation with cholecalciferol on interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in overweight and obese subjects. *Cytokine* 2012;60:870-874. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.07.032>