

L'integrazione di Vitamina D potrebbe diminuire il rischio di infezione e mortalità per influenza e COVID-19

by William B. Grant, PhD and Carole A. Baggerly

(OMNS, 9 aprile 2020) Le ragioni principali per cui in inverno si verificano infezioni del tratto respiratorio quali l'influenza e il COVID-19 sono principalmente due: la stagione invernale, sole e tempo, e un livello basso di vitamina D. Molti virus sopravvivono più a lungo al di fuori del corpo quando i livelli di luce solare, temperatura e umidità sono bassi come quelli che si riscontrano in inverno [1]. La vitamina D è un componente importante del sistema immunitario del corpo e ha livelli bassi in inverno a causa della ridotta radiazione solare ultravioletta- B (UVB) e dall'assunzione di integratori per lo più a basso contenuto. Mentre non possiamo fare nulla per quanto riguarda il sole e il clima invernale, possiamo invece innalzare il livello della vitamina D attraverso l'integrazione.

La vitamina D ha diversi meccanismi che possono ridurre il rischio di infezioni [2]. Tra i più rilevanti, riguardanti le infezioni del tratto respiratorio:

- indurre la produzione di catelicidine e defensine che possono abbassare i tassi di sopravvivenza e replicazione virale e ridurre il rischio di infezione batterica
- ridurre la tempesta di citochine che provoca infiammazione e danni al rivestimento polmonare che può portare a polmonite e sindrome da distress respiratorio acuto.

È stato riscontrato che la carenza di vitamina D contribuisce alla sindrome da distress respiratorio acuto, una delle principali cause di morte associata a COVID-19 [3]. Un'analisi dei tassi di mortalità in 12 comunità statunitensi durante la pandemia di influenza del 1918-1919 ha scoperto che le comunità nei soleggiati sud e ovest avevano tassi di mortalità molto più bassi (generalmente per polmonite) rispetto a quelli nel nord-est, meno assolato [4].

Per ridurre il rischio di infezione, si raccomanda alle persone a rischio di influenza e/o COVID-19 di prendere in considerazione 10.000 UI/giorno (250 microgrammi/giorno) di vitamina D per alcune settimane per aumentare rapidamente la concentrazione di 25-idrossivitamina D [25(OH)D], seguite da almeno 5000 UI/giorno. L'obiettivo individuale dovrebbe essere quello di aumentare la concentrazione di 25(OH)D oltre 40-60 ng/ml (100-150 nmol/l), assumendo tutta la quantità necessaria per raggiungere e mantenere quel livello.

Per il trattamento di persone che siano infettate con COVID-19, sarebbero necessarie dosi più elevate per aumentare rapidamente le concentrazioni di 25(OH)D.

La vitamina D è un pro-ormone inattivo che è anche considerato una vitamina "condizionale" stagionale in quanto la vitamina D non viene solitamente prodotta dalla pelle durante l'inverno o, in estate, quando le persone sono all'interno o poco esposte. La vitamina D viene prodotta attraverso l'azione della radiazione UVB sul 7-deidrocolesterolo nella pelle seguita da una reazione termica.

Quindi entra nel flusso sanguigno e quando raggiunge il fegato, riceve un gruppo ossidrilico e diventa 25(OH)D. Questo è il metabolita circolante che viene misurato per determinare lo stato della vitamina D [concentrazione di 25(OH)D]. Questo metabolita è essenzialmente inerte, ma viene convertito nei reni in 1,25(OH)2D (calcitriolo) per la circolazione nel sangue, dove aiuta a regolare le concentrazioni sieriche di calcio. Anche altri organi possono convertire il 25(OH)D in calcitriolo a seconda delle necessità, ad esempio per contrastare il cancro. La maggior parte dell'effetto della vitamina D è mediata dal calcitriolo che si lega a specifici recettori della vitamina D (VDR) situati sui cromosomi in quasi tutte le cellule del corpo, determinando l'espressione o l'inibizione di molti geni.

L'attivazione del 25(OH)D richiede un adeguato livello di magnesio [5]. Poiché molte persone nella nostra società moderna ne sono carenti, insieme agli integratori di vitamina D, dovrebbero essere presi in considerazione anche integratori di magnesio (300-400 mg/die, citrato, cloruro o malato). I dati dei partecipanti volontari al programma di misurazione della concentrazione 25(OH)D di GrassrootsHealth.net hanno scoperto che l'assunzione di integratori di magnesio era equivalente all'assunzione di circa 400 UI/die di vitamina D in più. [6]

Il ruolo classico della vitamina D è quello di regolatore dell'assorbimento e del metabolismo del calcio e del fosfato, ma la vitamina D ha molti effetti non scheletrici. Molti degli effetti sono noti da studi osservazionali in cui le concentrazioni sieriche di 25(OH)D vengono confrontate statisticamente per individui con o senza patologie o condizioni specifiche. Tali studi generalmente rilevano che concentrazioni superiori a 30-50 ng/ml (da 75 a 125 nmol/l) sono associate a un rischio inferiore, rispetto a concentrazioni inferiori a 10-20 ng/ml, per malattie cardiovascolari, cancro, diabete mellito, ecc. [7]. Due studi controllati randomizzati su larga scala (RCT) hanno riscontrato significative riduzioni nell'incidenza e nei tassi di mortalità per cancro e nella progressione da prediabete a diabete nelle analisi secondarie [8].

A questo punto, è necessario effettuare con rapidità alcuni studi sulla salute pubblica per valutare l'effetto nella prevenzione da COVID-19 in popolazioni che abbiano raggiunto le concentrazioni sieriche raccomandate. Un altro progetto complementare di fondamentale importanza dovrebbe valutare le concentrazioni sieriche di 25(OH)D dei pazienti che sviluppano gravi sintomi di infezione da COVID-19. In entrambi i casi si dovrebbero misurare le concentrazioni di 25(OH)D raggiunte.

Il sistema medico generalmente richiede studi randomizzati controllati (RCT) che indaghino l'efficacia e i rischi prima di accettare quello che considerano un nuovo trattamento. Questo requisito è problematico per la vitamina D poiché la maggior parte degli RCT condotti finora non ha seguito le linee guida di Heaney per gli studi sui nutrienti:

Le linee guida di Heaney [9], applicate alla vitamina D:

1. Il livello basale di 25(OH)D deve essere misurato, utilizzato come criterio di inclusione per l'ingresso nello studio e registrato nel rapporto della sperimentazione.
2. La supplementazione di vitamina D deve essere abbastanza elevata da modificare il livello e deve essere misurata.

3. La variazione di 25(OH)D indotta nelle persone partecipanti deve essere misurata e registrata nel rapporto della sperimentazione.
4. L'ipotesi da verificare deve essere che un cambiamento nel 25(OH)D (non solo un cambiamento nell'assunzione di vitamina D) produca l'effetto desiderato.
5. Lo stato dei nutrienti deve essere ottimizzato al fine di garantire che il nutriente in esame sia l'unico nutriente correlato nella risposta

Alcuni studi "in aperto" [contrapposto a "in cieco" ndr] basati sulle linee guida di Heaney hanno scoperto un rischio significativamente ridotto di malattie come il cancro al seno [10].

Per quanto riguarda la sicurezza dell'integrazione di vitamina D a dosi elevate, l'abstract di un recente articolo [11] riporta:

"Durante questo periodo, abbiamo ammesso oltre 4700 pazienti, la stragrande maggioranza dei quali ha accettato di integrare con 5000 o 10.000 UI/giorno. Per questioni inerenti alla propria malattia, alcuni hanno concordato importi maggiori, che vanno da 20.000 a 50.000 UI/giorno. Non ci sono stati casi di ipercalcemia indotta dalla vitamina D3 o eventi avversi attribuibili alla supplementazione di vitamina D3 in nessun paziente." Inoltre, molti studi hanno riferito che l'integrazione di vitamina D è sicura.

Gli studi mirati a fornire l'adeguato apporto necessario, qualunque esso sia, atto ad ottenere un livello sierico tra 40-60 ng/ml (100-150 nmol/L) hanno mostrato un'ampia gamma di risposte a un apporto specifico di vitamina D. Pertanto, è necessario misurare le concentrazioni di 25(OH)D all'inizio della supplementazione di vitamina D e dopo la supplementazione per 2-3 mesi. L'ipercalcemia è l'unico rischio significativo [12], ma generalmente non si verifica al di sotto di 150 ng/ml (375 nmol/l) e può essere facilmente gestito interrompendo subito l'integrazione.

I gruppi per i quali è più importante assumere integratori di vitamina D durante l'attuale pandemia di COVID-19 sono gli operatori sanitari e il personale di primo intervento. [13]

Va notato che il trattamento degli infettati da COVID-19 ha diversi obiettivi: (1) ridurre i sintomi; (2) superare gli effetti avversi dell'infezione come l'alterato assorbimento di ossigeno provocato dalla polmonite; (3) possibilmente ridurre la sopravvivenza e la replicazione del virus; (4) mantenere il paziente in vita abbastanza a lungo in modo che il sistema immunitario del corpo possa superare l'infezione. Come discusso in una recente recensione, il complesso, integrato sistema immunitario necessita di molteplici micronutrienti specifici, tra cui vitamine A, D, C, E, B6 e B12, acido folico, zinco, ferro, rame e selenio, che svolgono un ruolo vitale, spesso sinergico in ogni fase della risposta immunitaria. I micronutrienti con la più forte evidenza di supporto immunitario sono le vitamine C, D e lo zinco. Le prove disponibili indicano che l'integrazione con più micronutrienti con ruoli di supporto immunitario può modulare la funzione immunitaria e ridurre il rischio di infezione [14]. Pertanto, si dovrebbe prestare maggiore attenzione al supporto del sistema immunitario durante il trattamento di pazienti COVID-19.

I dati dei volontari di GrassrootsHealth.net sottolineano l'interdipendenza di vari integratori che influiscono sull'immunità. I partecipanti che assumevano circa 1000 mg/die di vitamina C hanno raggiunto una concentrazione di 25(OH)D pari a 40 ng/ml con una integrazione di 586 UI/die di vitamina D in meno. [15]

I risultati per gli effetti su 25(OH)D per le vitamine B6, B12, K2 e calcio sono disponibili su GrassrootsHealth.net.

Riferimenti

1. Aldridge RA, Lewer D, Beale S, et al. (2020) Seasonality and immunity to laboratory-confirmed seasonal coronaviruses (HCoV-NL63, HCoV-OC43, and HCoV-229E): results from the Flu Watch cohort study [version 1; peer review: awaiting peer review] 30 March 2020. <https://wellcomeopenresearch.org/articles/5-52/v1>
2. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JA, Bhattoa HP. (2020) Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 12: 988. <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/988>
3. Dancer RC, Parekh D, Lax S, D'Souza V, Zheng S, Bassford CR, et al. (2015) Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*. 70:617-624. <http://thorax.bmj.com/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=25903964>
4. Grant WB, Giovannucci E. (2009) The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918-1919 influenza pandemic in the United States. *Dermatoendocrinol*. 1:215-219. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/derm.1.4.9063>
5. Uwitonze AM, Razzaque MS. (2018) Role of magnesium in vitamin D activation and function. *J Am Osteopath Assoc*. 118:181-189. <https://jaoa.org/article.aspx?articleid=2673882>
6. GrassRoots Health Research Institute. (2020) Are both supplemental magnesium and vitamin K2 combined important for vitamin D levels? <https://www.grassrootshealth.net/blog/supplemental-magnesium-vitamin-k2-combined-important-vitamin-d-levels>
7. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eir ksdottir G et al. (2017) Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One*. 12(7):e0180512. <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0180512>
8. Grant WB, Boucher BJ. (2019) Why secondary analyses in vitamin D clinical trials are important and how to improve vitamin D clinical trial outcome analyses - A comment on "extra-skeletal effects of vitamin D. *Nutrients*. 11(9). pii: E2182. <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/9/2182>
9. Heaney RP. (2014) Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr Rev*.72:48-54. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/nure.12090>
10. McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Baggerly LL, Garland CF et al. (2018) Breast cancer risk markedly lower with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations ≥ 60 vs < 20 ng/ml (150 vs 50 nmol/L): Pooled analysis of two randomized trials and a prospective cohort. *PLoS One*. 13(6):e0199265. <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0199265>

11. McCullough PJ, Lehrer DS, Amend J. (2019) Daily oral dosing of vitamin D3 using 5000 TO 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 189:228-239.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30611908>
12. Malihi Z, Wu Z, Lawes CMM, Scragg R. (2019) Adverse events from large dose vitamin D supplementation taken for one year or longer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 188:29-37.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960076018304692?via%3Dihub>
13. Grant WB. (2020) Re: Preventing a covid-19 pandemic: Can vitamin D supplementation reduce the spread of COVID-19? Try first with health care workers and first responders. *BMJ*, 368:m810.
<https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-42>
14. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. (2020) A review of micronutrients and the immune system-working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients* 12(1). pii: E236.
<http://www.mdpi.com/resolver?pii=nu12010236>
15. GrassRoots Health Research Institute. (2020) Is supplemental vitamin C important for vitamin D levels? <https://www.grassrootshealth.net/blog/supplemental-vitamin-c-important-vitamin-d-levels>

Articoli correlati

- Grant WB, Al Anouti F, Moukayed M. (2020) Targeted 25-hydroxyvitamin D concentration measurements and vitamin D3 supplementation can have important patient and public health benefits. *Eur J Clin Nutr.* 74:366-376. <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-020-0564-0>
- Grant WB, Boucher BJ, Bhattoa HP, Lahore H. (2018) Why vitamin D clinical trials should be based on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 177:266-269.
<https://core.ac.uk/download/pdf/161069124.pdf>
- McNamara L. (2020) COVID-19: Fighting fear and the coronavirus pandemic with precautions and quality supplements. <https://laddmcnamara.com/2020/03/13/covid-19-fighting-fear-and-the-coronavirus-pandemic-with-precautions-and-quality-supplements>
- Laird E, Kenny EA. (2020) Vitamin D deficiency in Ireland - implications for COVID-19. Results from the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA).
https://tilda.tcd.ie/publications/reports/pdf/Report_Covid19VitaminD.pdf
- McCartney DM, Byrne DG. (2020) Optimisation of vitamin D status for enhances immune-protection against COVID-19. *Irish Med J.* 113:P58. <http://imj.ie/wp-content/uploads/2020/04/Optimisation-of-Vitamin-D-Status-for-Enhanced-Immuno-protection-Against-Covid-19.pdf>
- Schwalfenberg GK. (2020) Rapid Response: Covid 19, Vitamin D deficiency, smoking, age and lack of masks equals the perfect storm. *BMJ*, 368:m810.
<https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-44>
- Wimalawansa SJ. (2020) Global epidemic of coronavirus - COVID-19: What we can do to minimize risks. *Eur J Biomedical Pharmaceutical Sci.* 7:432-438.