

VITAMINA D E VACCINAZIONE ANTI-COVID-19

VITAMIN D AND ANTI-COVID-19 VACCINATION

DOI: [10.53146/Iriog1202148](https://doi.org/10.53146/Iriog1202148)

ABSTRACT

Since March 2020, the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) has been posing a serious threat to global public health. Significant efforts have been made by the scientific community to develop different types of vaccines against SARS-CoV-2, such as inactivated whole-virion vaccines, viral vector-based vaccines, mRNA vaccines, DNA vaccines and protein subunit vaccines. To date, nationwide and global vaccination campaigns represent critical tools to reach the so-called "herd immunity" aimed at controlling and eventually ending the COVID-19 pandemic. Due to the continuous emergence and spread of novel SARS-CoV-2 viral variants, complementary strategies aimed at improving the immunity of the general population and frail individuals may contribute to increase the effectiveness of COVID-19 vaccines. Therefore, the scientific community is also focused on factors able to determine an effective immune response against the virus after vaccination against COVID-19. Currently, vitamin D deficiency also represents a global pandemic afflicting more than one billion individuals across all age groups. Several observational studies have demonstrated that serum levels of vitamin D are significantly and inversely correlated with the incidence and severity of COVID-19. In addition, intervention studies have shown that vitamin D supplementation may have a role in mitigating the clinical progression of COVID-19 in light of the anti-infective, anti-inflammatory and immunomodulatory properties exerted by this vitamin. Nevertheless, it remains unclear whether vitamin D supplementation (particularly in subjects with vitamin D deficiency) plays a relevant role in enhancing the effectiveness of different COVID-19 vaccines. Thus, future prospective studies are needed to address this unanswered question. In this Report article, we discuss the relationship between hypovitaminosis D and COVID-19 pathophysiology, as well as the potential mechanisms behind the role of vitamin D as an immunologic adjuvant for COVID-19 vaccines.

KEYWORDS: COVID-19 vaccines; SARS-CoV-2 vaccines; vitamin D; vaccine adjuvant; immunity.

Marco Infante^{1,2,3}
Tsvetelina Velikova⁴
Andrea Fabbri¹

1 - UOC trasmurale di Endocrinologia & Diabetes Research Institute Federation (DRIF), Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Ospedali CTO A. Alesini & S. Eugenio, ASL Roma 2, Università di Roma Tor Vergata, Roma, Italia

2 - UniCamillus, Saint Camillus International University of Health Sciences, Roma, Italia

3 - Network of Immunity in Infection, Malignancy and Autoimmunity (NIIMA), Universal Scientific Education and Research Network (USERN), Roma, Italia

4 - Dipartimento di Immunologia Clinica, Ospedale Universitario Lozenetz, Università di Sofia "S. Clemente di Ocrida", Sofia, Bulgaria

Autore di riferimento /
Corresponding Author:

Marco Infante

marco.infante@unicamillus.org

ABBREVIAZIONI:			
25(OH)D	25-idrossivitamina D	COVID-19	Coronavirus disease 2019
25(OH)D3	25-idrossivitamina D3 (o 25-idrossicolecalciferolo o calcifediolo)	DNA	Deoxyribonucleic acid
ACE2	Enzima 2 di conversione dell'angiotensina (Angiotensin-converting enzyme 2)	HbsAg	Antigene di superficie dell'epatite B (Hepatitis B surface antigen)
ADCC	Citotossicità comunicata per cellule dipendente dall'anticorpo (Antibody-dependent cellular cytotoxicity)	HIV	Human immunodeficiency virus
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome	IFN- γ	Interferone gamma
Ang II	Angiotensina II	IgA	Immunoglobuline A
Ang-[1-7]	Angiotensina 1-7	IgG	Immunoglobuline G
APC	Cellule presentanti l'antigene (Antigen-Presenting Cells)	IgG1	Immunoglobuline G sottoclasse 1
ARDS	Sindrome da distress respiratorio acuto (Acute respiratory distress syndrome)	Linfociti Tc	Linfociti T-citotossici
		Linfociti Th	Linfociti T-helper
		LPS	Lipopolisaccaride
		mRNA	Messenger ribonucleic acid
		SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
		SRA	Sistema renina-angiotensina
		TNF- α	Fattore di necrosi tumorale α (Tumor necrosis factor α)
		VDR	Recettore della vitamina D (Vitamin D receptor)

INTRODUZIONE

Nel corso degli ultimi anni la letteratura scientifica ha evidenziato come la vitamina D sia in grado di esercitare degli effetti anti-infiammatori ed immunomodulanti, oltre al suo ben noto ruolo di regolazione del metabolismo calcio-fosforico e dell'omeostasi scheletrica^[1]. La vitamina D è un ormone steroideo principalmente prodotto a livello cutaneo a seguito dell'esposizione solare, sebbene un numero limitato di cibi costituiscano una fonte alimentare di vitamina D (ad es. funghi, uova, olio di fegato di merluzzo o pesci grassi come tonno, salmone, trota, sgombrò ed anguilla^[2,3]). A seguito dell'esposizione solare, il 7-deidrocolesterolo presente nei cheratinociti viene convertito in vitamina D3 (o colecalciferolo). La vitamina D3 va successivamente incontro a due reazioni di idrossilazione: i) la prima, che avviene a livello epatico (catalizzata dall'enzima 25-idrossilasi), porta alla sintesi della 25-idrossivitamina D3 (o 25-idrossicolecalciferolo o 25(OH)D3 o calcifediolo, il principale metabolita circolante della vitamina D); ii) la seconda, che avviene a livello renale (catalizzata dall'enzima 1-alfa-idrossilasi), porta alla sintesi del metabolita biologicamente attivo della vitamina D, ovvero l'1,25-diidrossivitamina D3 (o 1,25-diidrossicolecalciferolo o calcitriolo)^[4]. Il calcitriolo

esercita i suoi effetti sugli organi bersaglio classici (intestino, ossa, reni e ghiandole paratiroidi) attraverso l'attivazione del recettore della vitamina D (VDR, *Vitamin D receptor*)^[4]. L'espressione del recettore VDR è stata tuttavia documentata anche a livello di diverse cellule del sistema immunitario, come i linfociti T e le cellule APC (o "cellule presentanti l'antigene", dall'inglese "*Antigen-Presenting Cells*")^[5,6]. Inoltre, le cellule APC esprimono anche l'enzima 1-alfa-idrossilasi e sono pertanto capaci di produrre il calcitriolo in risposta a fattori stimolanti, come l'interferone gamma (IFN- γ) ed il lipopolisaccaride (LPS)^[7-10]. Gli effetti del calcitriolo sul sistema immunitario innato determinano delle azioni antimicrobiche. Infatti, il calcitriolo promuove la differenziazione e l'attivazione dei monociti/macrofagi, oltre che la loro attività chemiotattica e fagocitaria^[11-13], e favorisce l'attività antimicrobica dei monociti/macrofagi e dei neutrofili stimolando la produzione locale di proteine ad azione antivirale (come la catelicidina e la defensina β 2)^[6,14,15].

Relazione tra deficit di vitamina D e COVID-19: aspetti fisiopatologici

Da Marzo 2020, la pandemia di COVID-19 (coronavirus disease 2019) causata da SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ha avuto

un impatto estremamente negativo sulla salute globale e sui sistemi socio-sanitari. Data l'attuale scarsità di terapie farmacologiche e strategie di chemoprofilassi dell'infezione da SARS-CoV-2 associate ad un'efficacia clinica pienamente convincente^[16,17], la comunità scientifica si è da mesi focalizzata sulle campagne vaccinali come strumento efficace per raggiungere la cosiddetta "immunità di gregge" (*herd immunity*) e porre fine alla pandemia di COVID-19. Dall'inizio della pandemia, il deficit di vitamina D è progressivamente emerso come fattore di rischio indipendente per una maggiore morbilità e mortalità nei pazienti ospedalizzati con COVID-19^[18,19]. Da uno studio di popolazione israeliano è inoltre emerso come bassi livelli plasmatici di vitamina D siano significativamente associati ad un maggior rischio di infezione da SARS-CoV-2 e di ospedalizzazione per COVID-19^[20].

In considerazione delle proprietà antimicrobiche, anti-infiammatorie ed immunomodulanti della vitamina D^[1,6], è probabile che l'ipovitaminosi D possa favorire lo sviluppo o l'esacerbazione dello stato iperinfiammatorio - meglio conosciuto come "tempesta citochinica" o "sindrome da rilascio di citochine" (dall'inglese "cytokine storm" o "cytokine-release syndrome") - che si osserva nei casi più gravi di COVID-19^[21,22]. Studi di intervento hanno valutato l'efficacia della supplementazione di vitamina D nel ridurre la severità clinica e la mortalità causate da COVID-19, mostrando risultati promettenti sia nella popolazione adulta che in quella anziana^[23,24]. È stato ipotizzato che la vitamina D possa ridurre la severità clinica di COVID-19 grazie alla sua capacità di ridurre l'espressione di diverse citochine pro-infiammatorie e quindi di prevenire l'insorgenza della cosiddetta tempesta citochinica^[22]. In tal senso, diversi studi hanno dimostrato che i pazienti con COVID-19 e deficit di vitamina D, rispetto a quelli con livelli circolanti sufficienti di vitamina D, mostrano delle concentrazioni sieriche significativamente più alte di diversi marker infiammatori, come l'interleuchina-6, il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α) e la ferritina^[25,26]. Inoltre, la vitamina D potrebbe agire come modulatore endocrino negativo del sistema

renina-angiotensina (SRA)^[27,28]. Come ormai noto, ACE2 (dall'inglese "Angiotensin-converting enzyme 2" o "enzima 2 di conversione dell'angiotensina") è il recettore utilizzato da SARS-CoV-2 per l'ingresso nelle cellule bersaglio^[29]; inoltre, questo enzima catalizza la conversione dell'angiotensina II (Ang II) (un peptide ad azione vasocostrittrice) in angiotensina 1-7 (Ang⁻⁽¹⁻⁷⁾) (un peptide ad azione vasodilatatrice), determinando una riduzione della pressione arteriosa. A seguito del legame con ACE2, SARS-CoV-2 entra nelle cellule bersaglio; successivamente, si verifica una riduzione dell'espressione di ACE2 che porta ad un accumulo di Ang II, molecola dall'attività pro-infiammatoria che facilita lo sviluppo di danno polmonare, polmonite, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS, "Acute respiratory distress syndrome"), miocardite e/o danno cardiaco^[28,30]. È stato ipotizzato che la vitamina D possa ridurre il rischio di infezione da SARS-CoV-2 e/o ridurre la progressione di COVID-19 anche inibendo la sintesi della renina ed incrementando l'espressione di ACE2 e di Ang⁻⁽¹⁻⁷⁾ a livello polmonare, riducendo in tal modo l'accumulo di Ang II (e di conseguenza l'attività pro-infiammatoria svolta da questa molecola), oltre che il rischio di ARDS, miocardite e danno cardiaco^[22]. Inoltre, aumentando la biodisponibilità e l'espressione della forma solubile di ACE2, la vitamina D potrebbe favorire l'intrappolamento ("entrapment") e l'inattivazione di SARS-CoV-2^[31].

Vitamina D ed efficacia dei vaccini anti-COVID-19: un possibile alleato

Dato che la vaccinazione anti-SARS-CoV-2 rappresenta al momento lo strumento più efficace per controllare la pandemia di COVID-19, una parte della comunità scientifica è attualmente impegnata nell'identificazione di fattori in grado di influenzare l'efficacia della risposta immunitaria antivirale che avviene dopo la somministrazione del vaccino. In particolare, alcuni fattori potrebbero ridurre la risposta immunitaria ai vaccini anti-COVID-19, prevenendo in tal modo un'adeguata immunizzazione al SARS-CoV-2. Tra le categorie a rischio di scarsa risposta immunitaria ai vaccini anti-COVID-19 rientrano i soggetti anziani fragi-

li, le persone malnutrite ed i pazienti immunodepressi, come ad esempio coloro che si sono precedentemente sottoposti a trapianti d'organo e che assumono farmaci immunosoppressori o pazienti con HIV/AIDS. È altresì interessante ricordare che i soggetti anziani fragili, le persone malnutrite, i pazienti trapiantati o con HIV/AIDS mostrano spesso carenze vitaminiche e nutrizionali^[32] (tra cui il deficit di vitamina D)^[33-38], che tuttavia possono essere facilmente identificate e corrette. Un adeguato stato nutrizionale è essenziale per garantire un'efficace risposta immunitaria (agli agenti patogeni, in generale, ed ai vaccini, in particolare), ed è noto come diverse vitamine (A, B6, B9, B12, C, D, E) e minerali (zinco, selenio, ferro, rame) contribuiscono a promuovere il normale funzionamento del sistema immunitario^[33,39]. Un regime alimentare sano rappresenta pertanto un elemento determinante per un'efficiente risposta dell'ospite contro gli agenti patogeni (batteri, virus, tossine, parassiti e funghi). In una recente lettera pubblicata su *The British Journal of Nutrition*, Margaret Rayman e Philip Calder hanno sottolineato l'importanza di un adeguato stato nutrizionale al fine di ottimizzare l'efficacia della vaccinazione anti-COVID-19^[33]. Dal momento che le carenze nutrizionali e la malnutrizione sono condizioni molto comuni nei soggetti anziani, gli autori hanno suggerito che la supplementazione di minerali e vitamine importanti per la corretta funzionalità del sistema immunitario (inclusa la vitamina D) dovrebbe essere presa in considerazione in tutte le persone di età superiore ai 70 anni per un certo numero di settimane prima e dopo la somministrazione del vaccino anti-COVID-19^[33]. Il razionale di questa strategia di intervento risiede nel fatto che i soggetti anziani, con l'avanzare dell'età, sviluppano una progressiva perdita di efficienza del sistema immunitario^[40], a cui si accompagna frequentemente un'adeguata risposta immunitaria a diversi vaccini, come ad esempio il vaccino antinfluenzale^[41,42].

Ad oggi, il deficit di vitamina D rappresenta anch'esso una vera e propria pandemia che riguarda più di un miliardo di persone - di tutte le fasce di età - su scala mondiale^[2]. In virtù delle azioni

svolte dalla vitamina D sul sistema immunitario, risulterebbe estremamente interessante studiare il ruolo potenziale di questa vitamina come possibile immunoadiuvante per i vaccini anti-COVID-19. Studi animali hanno dimostrato che topi a cui sono stati somministrati vaccini inattivati insieme al calcitriolo (la forma biologicamente attiva della vitamina D) sviluppavano un'immunità mucosale antigene-specifica (anticorpi IgA ed IgG) e mostravano un'aumentata risposta immunitaria a livello sistemico^[43]. Questi studi hanno impiegato il vaccino anti-*Haemophilus influenzae* di tipo b coniugato al tossoide difterico, il vaccino anti-poliomielite inattivato, e l'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg)^[43-46]. È pertanto plausibile ipotizzare che il deficit di vitamina D possa influenzare negativamente la risposta immunitaria ai diversi vaccini anti-COVID-19. In un recente "case report", il nostro gruppo ha mostrato come la supplementazione di vitamina D3 ad alte dosi (in combinazione con sitagliptin, un farmaco appartenente alla classe degli inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 ed utilizzato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2) abbia determinato la normalizzazione dei livelli di IgG1 in un paziente affetto da mononeurite multipla associata ad un deficit selettivo di IgG1^[47,48]. Gli esatti meccanismi molecolari potenzialmente responsabili dell'aumento dell'immunità mucosale e della produzione di anticorpi in seguito alla somministrazione di vitamina D rimangono tuttavia poco chiari. In tal senso, saranno necessari studi meccanicistici per valutare le eventuali variazioni in termini di espressione genica e di risposta citochinica che si verificano in soggetti con ipovitaminosi D successivamente alla supplementazione di vitamina D^[43].

Diversi studi clinici osservazionali hanno dimostrato come bassi livelli sierici di vitamina D siano significativamente associati ad un'aumentata frequenza di infezioni acute del tratto respiratorio^[49-51], inclusa l'influenza stagionale^[52]. Questi dati suggeriscono che bassi livelli circolanti di vitamina D potrebbero incrementare il rischio di infezioni virali dell'apparato respiratorio. Pertanto, diversi gruppi di ricerca a livello internazionale hanno condotto degli studi mirati a studiare in

maggiore dettaglio il ruolo dell'ipovitaminosi D nella patogenesi delle infezioni virali dell'apparato respiratorio, oltre che a delucidare il ruolo svolto dalla vitamina D sulla risposta immunitaria al vaccino antinfluenzale e ad altri tipi di vaccini impiegati per la profilassi di diverse malattie infettive. Una revisione sistematica e metanalisi di nove studi che coinvolgevano un totale di 2367 pazienti ha valutato l'impatto del deficit di vitamina D sui tassi di sieroprotezione e sierconversione successivi alla vaccinazione antinfluenzale^[53]. Sebbene non sia stata rilevata un'associazione significativa tra i livelli di vitamina D e la risposta immunitaria al vaccino antinfluenzale, gli autori hanno documentato l'esistenza di interessanti differenze legate a specifici ceppi del virus dell'influenza. In particolare, sono stati osservati tassi di sieroprotezione significativamente più bassi per il virus dell'influenza A (sottotipo H3N2) e per il virus dell'influenza B nei soggetti con deficit di vitamina D (rispetto ai soggetti che mostravano livelli normali di vitamina D)^[53].

Nel complesso, gli studi clinici che hanno studiato il ruolo della vitamina D nella risposta immunitaria a diversi tipi di vaccino hanno dato luogo a risultati non univoci^[43]. Tuttavia, è bene precisare che la maggior parte degli studi condotti fino ad ora sono di natura osservazionale e retrospettiva, e presentano inoltre una bassa numerosità campionaria^[43]. È inoltre probabile che le concentrazioni ematiche di vitamina D possano influenzare in maniera differente la risposta immunitaria ai vaccini a seconda della specifica tipologia di vaccino (ad es. vaccini vivi attenuati, vaccini virali inattivati, vaccini coniugati con tossoide, etc.)^[43]. Il medesimo concetto potrebbe applicarsi all'ampia gamma di vaccini anti-COVID-19^[54], come ad esempio i vaccini a virus inattivato, i vaccini a vettore virale, i vaccini a mRNA, i vaccini a DNA, oppure i vaccini a subunità proteica^[55]. A tal proposito, sarà necessario pianificare studi prospettici per chiarire l'impatto della supplementazione di vitamina D sulla risposta immunitaria a diversi tipi di vaccino anti-COVID-19 in soggetti con ipovitaminosi D. Questi studi dovrebbero mirare a rilevare la presenza di eventuali differenze in termini di immunità innata, umorale e

cellulare tra i soggetti che rispondono in maniera adeguata al vaccino ed i cosiddetti soggetti "non-responders"^[43]. Sarebbe altresì utile prendere in considerazione l'esistenza di variabili genetiche, geografiche e/o etniche potenzialmente in grado di influenzare la risposta individuale alla supplementazione di vitamina D^[56,57]. Infine, l'arruolamento dovrebbe riguardare principalmente specifiche categorie di rischio, come i soggetti anziani ed i pazienti obesi o affetti da insufficienza renale cronica, dal momento che queste condizioni patologiche sono associate ad un aumentato rischio di deficit di vitamina D^[56-58], oltre che ad un aumentato rischio di prognosi severa di COVID-19^[59].

Un aspetto importante da considerare è che il valore soglia (cut-off) dei livelli sierici di vitamina D generalmente adottato per definire il deficit di vitamina D (<30 ng/mL) si basa sul ben noto ruolo svolto dalla vitamina D nella regolazione del metabolismo calcio-fosforico e dell'omeostasi scheletrica^[60]. Probabilmente, lo stesso valore soglia non può essere applicato alle azioni della vitamina D sul sistema immunitario. A tal proposito, la letteratura scientifica sembra suggerire come il raggiungimento di livelli circolanti di vitamina D pari a circa 40-60 ng/mL possa garantire ulteriori effetti benefici sul sistema immunitario, oltre che sul sistema scheletrico^[6,61]. La supplementazione di vitamina D3 ad un dose di 4000 UI/die si è mostrata sicura ed efficace nell'aumentare le concentrazioni circolanti di vitamina D a livelli di circa 40 ng/mL in soggetti adulti^[6,61].

Ruolo della vitamina D come immunoadiuvante per i vaccini anti-COVID-19: potenziali meccanismi molecolari

Dopo la somministrazione del vaccino anti-COVID-19 le cellule APC presentano la componente antigenica del vaccino (ad es. la proteina spike di SARS-CoV-2) ai linfociti T-helper (linfociti Th o CD4+) ed ai linfociti T-citotossici (linfociti Tc o CD8+). I linfociti T-helper attivati, a loro volta, promuovono l'attivazione dei linfociti B (attraverso la produzione di citochine Th) con conseguente produzione di alte concentrazioni di anticorpi (IgG) neutralizzanti contro SARS-CoV-2 (Fig. 1).

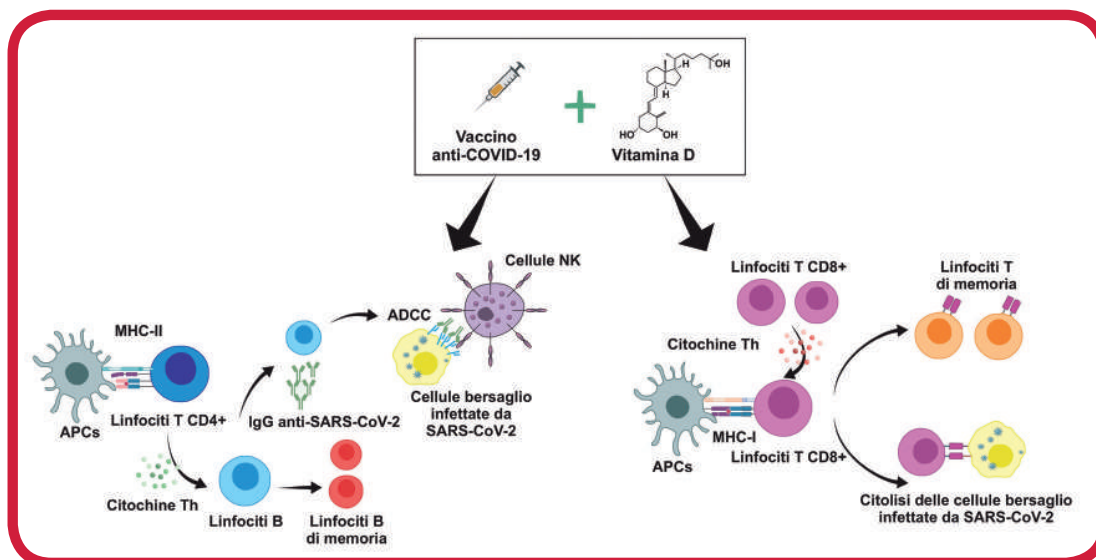


Fig.1. Potenziali effetti della vitamina D sulla risposta immunitaria ai vaccini anti-COVID-19. I suddetti effetti si riferiscono alla forma biologicamente attiva della vitamina D, nota come calcitriolo (o 1,25-diidrossivitamina D3 o 1,25-diidrossicalciferolo). A seguito della somministrazione del vaccino anti-COVID-19, le cellule APCs presentano la componente antigenica del vaccino (ad es. la proteina spike di SARS-CoV-2) ai linfociti T CD4+ ed ai linfociti T CD8+. I linfociti T CD4+ attivati, a loro volta, promuovono l'attivazione dei linfociti B (attraverso la produzione di citochine Th) con conseguente produzione di alte concentrazioni di IgG neutralizzanti contro SARS-CoV-2. I linfociti T-citotossici vengono anch'essi attivati dalle citochine Th ed acquisiscono la capacità di attaccare e distruggere le cellule bersaglio infettate da SARS-CoV-2. Un'adeguata concentrazione ematica di vitamina D potrebbe contribuire a potenziare tutti i suddetti processi molecolari. La vitamina D potrebbe anche promuovere la cosiddetta "citotossicità comunicata per cellule dipendente dall'anticorpo" (ADCC, un meccanismo dell'immunità cellulo-mediata attraverso il quale cellule effettrici del sistema immunitario (tipicamente le cellule natural killer, ma anche macrofagi, neutrofili ed eosinofili) distruggono le cellule bersaglio ricoperte di anticorpi (in particolare IgG). Figura creata da Enzo Luchetti (Studio Cyan, Roma) ed adattata da Chiu et al.[31]. Abbreviazioni: ADCC, Antibody-dependent cellular cytotoxicity (Citotossicità comunicata per cellule dipendente dall'anticorpo); APCs, Antigen-Presenting Cells (Cellule presentanti l'antigene); IgG, Immunoglobuline G; MHC, Major histocompatibility complex; SARS-CoV-2, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Dall'altro lato, i linfociti T-citotossici vengono attivati dalle citochine Th ed acquisiscono la capacità di attaccare e distruggere le cellule bersaglio infettate da SARS-CoV-2. Chiu et al.[31] hanno ipotizzato che un'adeguata concentrazione ematica di vitamina D possa contribuire a potenziare tutti i suddetti processi molecolari. Inoltre, la vitamina D potrebbe

promuovere la cosiddetta "citotossicità comunicata per cellule dipendente dall'anticorpo" (ADCC, "Antibody-dependent cellular cytotoxicity"), un meccanismo dell'immunità cellulo-mediata attraverso il quale cellule effettrici del sistema immunitario (tipicamente le cellule natural killer, ma anche macrofagi, neutrofili ed eosinofili) distruggono le cellule bersaglio ricoperte di anticorpi (in particolare IgG)^[31]. Tuttavia, il possibile ruolo immunoadiuvante svolto dalla vitamina D prima e dopo la vaccinazione completa anti-COVID-19 (che include una o due dosi di vaccino, a seconda della specifica tipologia di vaccino) dovrà essere necessariamente valutato in studi prospettici.

CONCLUSIONI

Gli attuali programmi di vaccinazione di massa mirati a raggiungere la cosiddetta "immunità di gregge" rappresentano un elemento determinante per il controllo della pandemia di COVID-19. Tuttavia, un aspetto altrettanto importante è rappresentato dall'identificazione e dalla successiva correzione dei fattori di rischio modificabili che sono potenzialmente in grado di influenzare in maniera negativa l'efficacia dei vaccini anti-COVID-19. In tal senso, un'adeguata supplementazione di vitamina D e/o il consumo di cibi fortificati con vitamina D potrebbe costituire un metodo semplice, sicuro ed economico per ottimizzare la risposta immunitaria (della popolazione generale e dei soggetti fragili) ai

diversi vaccini anti-COVID-19. Questo aspetto è particolarmente importante soprattutto alla luce delle proporzioni pandemiche del deficit di vitamina D, oltre che del continuo rischio di comparsa di nuove varianti del virus SARS-CoV-2 potenzialmente in grado di ridurre l'efficacia degli attuali vaccini. Tuttavia, sa-

ranno necessari studi futuri per stabilire se la supplementazione di vitamina D possa realmente svolgere un effetto immunoadiuvante e migliorare in maniera significativa i tassi di sierconversione e sieroprotezione contro SARS-CoV-2 a seguito della vaccinazione completa anti-COVID-19.

DICHIARAZIONI

Approvazione etica e consenso alla partecipazione - Non applicabile.

Consenso alla pubblicazione - Non applicabile.

Politica di condivisione di dati e materiali - Non applicabile.

Conflitti di interesse - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Interessi finanziari personali - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Finanziamenti - Gli autori non hanno ricevuto finanziamenti.

Occupazione - Non applicabile.

Altri interessi contrastanti - Nessun interesse contrastante.

Contributo degli autori - Tutti gli autori hanno contribuito in egual misura alla stesura dell'articolo. Tutti gli autori hanno letto ed approvato la versione finale dell'articolo.

Ringraziamenti - Gli autori ringraziano Enzo Luchetti (Studio Cyan, Roma) per il suo importante contributo alla creazione della Figura 1.

BIBLIOGRAFIA

1. Caprio M., Infante M., Calanchini M., Mammi C., Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskelatal effects. *Eat Weight Disord.* 2017. 22(1). p.27-41. DOI:10.1007/s40519-016-0312-6
2. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017. 18(2). p.153-165. DOI:10.1007/s11154-017-9424-1
3. Schmid A., Walther B. Natural vitamin D content in animal products. *Adv. Nutr.* 2013. 4(4). p.453-62. DOI:10.3945/an.113.003780
4. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., Verlinden L., Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol. Rev.* 2016. 96(1). p.365-408. DOI: 10.1152/physrev.00014.2015
5. White J.H. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012.13(1). p.21-9. DOI:10.1007/s11154-011-9195-z
6. Fabbri A., Infante M., Ricordi C. Editorial - Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020. 24(7). p.4048-4052. DOI:10.26355/eurrev_202004_20876
7. Overbergh L., Decallonne B., Valckx D., Verstuyf A., Depovere J., Laureys J., et al. Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase in murine macrophages. *Clin. Exp. Immunol.* 2000. 120(1). p.139-146. DOI:10.1046/j.1365-2249.2000.01204.x
8. Stoffels K., Overbergh L., Giulietti A., Verlinden L., Bouillon R., Mathieu C. Immune regulation of 25-hydroxyvitamin-D3-1alpha-hydroxylase in human monocytes. *J. Bone Miner. Res.* 2006. 21(1). p.37-47. DOI:10.1359/JBMR.050908
9. Overbergh L., Stoffels K., Waer M., Verstuyf A., Bouillon R., Mathieu C. Immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase in human monocytic THP1 cells: mechanisms of interferon-gamma-mediated induction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. 91(9). p.3566-74. DOI: 10.1210/jc.2006-0678
10. Kapetanovic R., Fairbairn L., Beraldi D., Sester D.P., Archibald A.L., Tuggle C.K., et al. Pig bone marrow-derived macrophages resemble human macrophages in their response to bacterial lipopolysaccharide. *J Immunol.* 2012. 188(7). p.3382-3394. DOI:10.4049/jimmunol.1102649
11. Amado Diago C.A., García-Unzueta M.T., Fariñas MeC., Amado J.A. Calcitriol-modulated human antibiotics: New pathophysiological aspects of vitamin D. *Endocrinol. Nutr.* 2016. 63(2). p.87-94. DOI:10.1016/j.endonu.2015.09.005
12. Xu H., Soruri A., Gieseler R.K., Peters J.H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. *Scand. J. Immunol.* 1993. 38(6). p.535-540. DOI:10.1111/j.1365-3083.1993.tb03237.x
13. Griffin M.D., Xing N., Kumar R. Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation. *Annu. Rev. Nutr.* 2003. 23. p.117-45. DOI:10.1146/annurev.nutr.23.011702.073114
14. Wang T.T., Nestel F.P., Bourdeau V., Nagai Y., Wang Q., Liao J., et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol.* 2004. 173(5). p.2909-2912. DOI:10.4049/jimmunol.173.5.2909
15. Gombart A.F., Borregaard N., Koeffler H.P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J.* 2005. 19(9). p.1067-1077. DOI:10.1096/fj.04-3284com
16. Martinez M.A. Lack of Effectiveness of Repurposed Drugs for COVID-19 Treatment. *Front Immunol.* 2021. 12:635371. DOI:10.3389/fimmu.2021.635371
17. Infante M., Ricordi C., Alejandro R., Caprio M., Fabbri A. Hydroxychloroquine in the COVID-19 pandemic era: in pursuit of a rational use for prophylaxis of SARS-CoV-2 infection. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2020. p.1-12. DOI: 10.1080/14787210.2020.1799785

18. Infante M., Buoso A., Pieri M., Lupisella S., Nuccetelli M., Bernardini S., 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. p.1-16. DOI:10.1080/07315724.2021.1877580
19. Angeliki A.M., Belanger M.J., Lorinsky M.K., Karamanis D., Chamorro-Pareja N., Ognibene J, et al. Vitamin D Status Is Associated With In-Hospital Mortality and Mechanical Ventilation: A Cohort of COVID-19 Hospitalized Patients. *Mayo Clin. Proc.* 2021. 96(4). p.875-886. DOI:10.1016/j.mayocp.2021.01.001
20. Merzon E., Tworowski D., Gorohovski A., Vinker S., Golan Cohen A., Green I., et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J.* 2020. 287(17). p.3693-3702. DOI:10.1111/febs.15495
21. Mangalmurti N., Hunter C.A.. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020. 53(1). p.19-25. DOI:10.1016/j.immuni.2020.06.017
22. Pinheiro M.M., Fabbri A., Infante M. Cytokine storm modulation in COVID-19: a proposed role for vitamin D and DPP-4 inhibitor combination therapy (VIDPP-4i). *Immunotherapy.* 2021. 13(9). p.753-65. DOI:10.2217/imt-2020-0349
23. Annweiler G., Corvaisier M., Gautier J., Dubée V., Legrand E., Sacco G., et al. Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients.* 2020. 12(11). DOI:10.3390/nu12113377
24. Castillo M.E., Entrenas Costa L.M., Vaquero Barrios J.M., Alcalá Díaz J.F., Miranda J.L., Bouillon R., et al. "Effect of Calcifediol Treatment and best Available Therapy versus best Available Therapy on Intensive Care Unit Admission and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Pilot Randomized Clinical study". *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2020. DOI: 10.1016/j.jsmb.2020.105751
25. Jain A., Chaurasia R., Sengar N.S., Singh M., Mahor S., Narain S. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci. Rep.* 2020. 10(1):20191. DOI:10.1038/s41598-020-77093-z
26. Hernández J.L., Nan D., Fernandez-Ayala M., García-Unzueta M., Hernández-Hernández M.A., López-Hoyos M., et al. Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. DOI:10.1210/clinem/dgaa733
27. Malek Mahdavi A. A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for COVID-19. *Rev. Med. Virol.* 2020.30(5). DOI:10.1002/rmv.2119
28. Aygun H. Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2020. 393(7). p.1157-1160. DOI:10.1007/s00210-020-01911-4
29. Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., Hillebrands J.L., Navis G.J., Gordijn S.J., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol..* 2020. 251(3). p,228-248. DOI:10.1002/path.5471
30. Hanff T.C., Harhay M.O., Brown T.S., Cohen J.B., Mohareb A.M. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System? A Call for Epidemiologic Investigations. *Clin. Infect. Dis.* 2020. 71(15). p.870-874. DOI:10.1093/cid/ciaa329
31. Chiu S.K., Tsai K.W., Wu C.C., Zheng C.M., Yang C.H., Hu W.C., et al. Putative Role of Vitamin D for COVID-19 Vaccination. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22(16). DOI:10.3390/ijms22168988
32. Vural Z., Avery A., Kalogiros D.I., Coneyworth L.J., Welham S.J.M. Trace Mineral Intake and Deficiencies in Older Adults Living in the Community and Institutions: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020. 12(4). DOI:10.3390/nu12041072
33. Rayman M.P., Calder P.C. Optimising COVID-19 vaccine efficacy by ensuring nutritional adequacy. *Br. J. Nutr.* 2021. 126(12). p.1919-1920. DOI:10.1017/S0007114521000386
34. Infante M., Ricordi C., Padilla N., Alvarez A., Linetsky E., Lanzoni G., et al. The Role of Vitamin D and Omega-3 PUFAs in Islet Transplantation. *Nutrients.* 2019. 11(12). DOI: 0.3390/nu11122937
35. Stein E.M., Shane E. Vitamin D in organ transplantation. *Osteoporos. Int.* 2011. 22(7). p.2107-2118. DOI:10.1007/s00198-010-1523-8
36. Meehan M., Penckofer S. The Role of Vitamin D in the Aging Adult. *J. Aging Gerontol.* 2014. 2(2). p.60-71. DOI:10.12974/2309-6128.2014.02.02.1
37. Merker M., Amsler A., Pereira R., Bolliger R., Tribolet P., Braun N., et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in malnourished inpatients and associated with higher mortality: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2019. 98(48). DOI:10.1097/MD.00000000000018113
38. Mansueto P., Seidita A., Vitale G., Gangemi S., Iaria C., Cascio A. Vitamin D Deficiency in HIV Infection: Not Only a Bone Disorder. *Biomed. Res. Int.* 2015. DOI:10.1155/2015/735615
39. Gombart A.F., Pierre A., Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients.* 2020. 12(1). 236 DOI:10.3390/nu12010236
40. Pawelec G., Larbi A., Derhovanessian E. Senescence of the human immune system. *J. Comp. Pathol.* 2010. 142 Suppl. 1. S39-44. DOI:10.1016/j.jcpa.2009.09.005
41. Pera A., Campos C., López N., Hassouneh F., Alonso C., Tarazona R., et al. Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturitas.* 2015. 82(1). p.50-55. DOI:10.1016/j.maturitas.2015.05.004
42. Goodwin K., Viboud C., Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine.* 2006. 24(8). p.1159-1169. DOI:10.1016/j.vaccine.2005.08.105
43. Sadarangani S.P., Whitaker J.A., Poland G.A. "Let there be light": the role of vitamin D in the immune response to vaccines. *Expert Rev. Vaccines.* 2015. 14(11). p.1427-1440. DOI:10.1586/14760584.2015.1082426
44. Enioutina E.Y., Visic D., McGee Z.A., Daynes R.A. The induction of systemic and mucosal immune responses following the subcutaneous immunization of mature adult mice: characterization of the antibodies in mucosal secretions of animals immunized with antigen formulations containing a vitamin D3 adjuvant. *Vaccine.* 1999. 17(23-24). p.:3050-3064. DOI:10.1016/s0264-410x(99)00147-4

45. Ivanov A.P., Dragunsky E.M., Chumakov K.M. 1,25-dihydroxyvitamin d3 enhances systemic and mucosal immune responses to inactivated poliovirus vaccine in mice. *J. Infect. Dis.* 2006. 193(4). 598-600. DOI:10.1086/499970
46. Daynes R.A., Enioutina E.Y., Butler S., Mu H.H., McGee Z.A., Araneo B.A. Induction of common mucosal immunity by hormonally immunomodulated peripheral immunization. *Infect Immun.* 1996;64(4):1100-9.
47. Maia Pinheiro M., Moura Maia Pinheiro F., Pires Amaral Resende L.L., Nogueira Diniz S., Fabbri A., Infante M. Improvement of pure sensory mononeuritis multiplex and IgG1 deficiency with sitagliptin plus Vitamin D3. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020. 24(15). p.8151-8159. DOI:10.26355/eurrev_202008_22502
48. Maia Pinheiro M., Maia Pinheiro F.M., Amaral Resende L.L.P., Diniz S.N., Fabbri A., Infante M. 36-month follow-up of a pure sensory mononeuritis multiplex and IgG1 deficiency improved after treatment with sitagliptin and Vitamin D3. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021.25(4). p.1768-1769. DOI:10.26355/eurrev_202102_25064
49. Laaksi I., Ruohola J.P., Tuohimaa P., Auvinen A., Haataja R., Pihlajamäki H., et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(3):714-7.
50. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.* 2009. 169(4). p.384-90. DOI:10.1093/ajcn/86.3.714
51. Cannell J.J., Vieth R., Willett W., Zaslouff M., Hathcock JN, White JH, et al. Cod liver oil, vitamin A toxicity, frequent respiratory infections, and the vitamin D deficiency epidemic. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008. 117(11). p.864-70. DOI:10.1177/000348940811701112
52. Cannell J.J., Vieth R., Umhau J.C., Holick M.F., Grant W.B., Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006. 134(6). p.1129-1140.
53. Lee M.D., Lin C.H., Lei W.T., Chang H.Y., Lee H.C., Yeung C.Y., et al. Does Vitamin D Deficiency Affect the Immunogenic Responses to Influenza Vaccination? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018. 10(4). DOI:10.3390/nu10040409
54. Velikova T., Fabbri A., Infante M. The role of vitamin D as a potential adjuvant for COVID-19 vaccines. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021. 25(17). p.5323-5227. DOI:10.26355/eurrev_202109_26637
55. Dong Y., Dai T., Wei Y., Zhang L., Zheng M., Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther.* 2020. 5(1). 237. DOI:10.1038/s41392-020-00352-y
56. Mazahery H., von Hurst P.R. Factors Affecting 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Response to Vitamin D Supplementation. *Nutrients.* 2015. 7(7). p.5111-5142. DOI:10.3390/nu7075111
57. Infante M., Ricordi C., Baidal D.A., Alejandro R., Lanzoni G., Sears B., et al. VITAL study: an incomplete picture? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. 23(7). p.3142-3147. DOI:10.26355/eurrev_201904_17599
58. Obi Y., Hamano T., Isaka Y. Prevalence and prognostic implications of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *Dis Markers.* 2015. DOI:10.1155/2015/868961
59. Noor FM, Islam MM. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J Community Health.* 2020. 45(6). p.1270-1282. DOI:10.1007/s10900-020-00920-x
60. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96(7). p.1911-1930. DOI:10.1210/jc.2011-0385
61. Charoenngam N., Holick M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients.* 2020. 12(7). DOI:10.3390/nu12072097