

AGGIORNAMENTO IN TEMA DI

# BISFOSFONATI

ORGANO UFFICIALE DEL GIBIS  
GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

## Vitamina D nelle malattie reumatiche

*Maurizio Rossini, Sara Rossini, Giovanni Adami*

Gruppo Italiano per lo studio dei BISfosfonati

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

PRESIDENTE

**Prof. Sandro Giannini**

*Clinica Medica I  
Dipartimento di Scienze Mediche e Cliniche  
Università di Padova  
Via Giustiniani, 3  
33128 Padova*

PAST PRESIDENT

**Prof. Silvano Adami**

*Professore Ordinario  
di Reumatologia  
Centro Ospedaliero Clinicizzato  
Università di Verona  
37067 Valeggio sul Mincio (VR)*

CONSIGLIERI

**Dott. Francesco Bertoldo**

*Ricercatore Universitario  
Dipartimento di Scienze Biomediche  
e Chirurgiche  
Policlinico G. B. Rossi  
P.zza L. A. Scuro  
37134 Verona*

**Dott. Daniele Costi**

*Dipartimento di Medicina Interna  
e Scienze Biomediche  
Università di Parma  
Via Gramsci, 14  
43100 Parma*

**Dott. Luigi Di Matteo**

*Dirigente medico II livello  
U.O. Reumatologia ASL Pescara  
65100 Pescara*

**Prof. Paolo Filippini**

*Direttore scientifico e presidente  
A.R.U.O. Perugia  
Piazza Settevalli 133/u  
06100 Perugia*

**Prof. Bruno Frediani**

*Responsabile Centro Osteoporosi  
Sezione di Reumatologia  
Università di Siena  
53100 Siena*

**Dott. Giuseppe Girasole**

*Dirigente medico I livello  
U. O. Reumatologia  
Ospedale "La Colletta"  
Via del Giappone, 10  
16011 Arenzano (GE)*

**Prof. Giovanni Iolascon**

*Ricercatore  
Dipartimento di Chirurgia  
Ortopedica, Traumatologica  
e Riabilitazione  
Seconda Università di Napoli  
Via De Crecchio, 4  
80138 Napoli*

**Prof. Claudio Marcocci**

*Professore Associato  
di Endocrinologia  
Dipartimento di Endocrinologia  
e Metabolismo  
Università di Pisa  
Via Paradisa, 2  
56124 Pisa*

**Prof. Giovanni Mario D'Avola**

*Specialista Territoriale di Reumatologia  
Coordinatore di branca - Reumatologia  
presso la stessa ASP3 CT  
ASP 3 Catania  
Via Santa Maria La Grande, 5  
95125 Catania*

**Prof. Giovanni Minisola**

*Direttore dell'Unità Operativa  
Complessa di Reumatologia  
Azienda Ospedaliera  
"San Camillo - Forlanini"  
Via Portuense, 332  
00148 Roma*

**Dott. Ferdinando Silveri**

*Reumatologo  
Direttore Medico I livello  
Clinica Reumatologica  
dell'Università di Ancona  
60035 Ospedale di Jesi (AN)*

**Dott. Maurizio Rossini**

*Ricercatore di Reumatologia  
Centro Ospedaliero Clinicizzato  
Università di Verona  
37067 Valeggio sul Mincio (VR)*

**Dott. Leonardo Sartori**

*Ricercatore Clinica Medica I  
Dipartimento di Scienze Mediche e Cliniche  
Università di Padova  
Via Giustiniani, 3  
33128 Padova*

**Dott. Alfredo Scillitani**

*Divisione di Endocrinologia  
Casa Sollievo della Sofferenza  
San Giovanni Rotondo  
71013 Foggia*

**COLLEGIO DEI REVISORI DEI CONTI**

**Dott. Franco Beghè**

*Dirigente medico I livello  
Ospedale di Imperia  
U.O. Medicina Interna  
Corso Garibaldi, 90  
18100 Imperia*

**Dott. Corrado Guidi**

*Geriatra  
Comune di Lucca  
55100 Lucca*

**Dott. Ferdinando Silveri**

*Reumatologo  
Direttore Medico I livello  
Clinica Reumatologica  
dell'Università di Ancona  
60035 Ospedale di Jesi (AN)*

**COORDINATORI REGIONALI**

**C. Cisari** (Valle d'Aosta e Piemonte)  
**M. Bevilacqua** (Lombardia occidentale)  
**C. Trevisan** (Lombardia orientale)  
**D. Gatti** (Triveneto occidentale)  
**A. Venturin** (Triveneto orientale)  
**A. Giusti** (Liguria)  
**N. Malavolta** (Emilia Romagna)  
**M. Benucci** (Toscana)  
**M. Sfrappini** (Marche)  
**G. Policani** (Umbria)  
**S. Lello** (Lazio)  
**M. Pozzone** (Abruzzo)  
**L. Nocerino** (Molise e Campania)  
**G. Lapadula** (Puglia)  
**R. La Forgia** (Basilicata)  
**G. Varcasia** (Calabria)  
**R. Torre** (Sicilia occidentale)  
**E. Russo** (Sicilia orientale)  
**A. Tinti** (Sardegna)

A CURA DEL GIBIS

Segreteria GIBIS  
tel. (+39) 010 3015821 - (+39) 3929925259  
e-mail: info@gibis.org  
www.gibis.org  
Recapito postale: GIBIS - Gruppo  
Italiano per lo studio dei BISfosfonati  
Piazza Borgo Pila, 40 - Torre A  
16129 - Genova

# COLOPHON

## BOARD SCIENTIFICO

**Prof. Gaetano Crepaldi**  
*Responsabile Clinica Medica I  
Dipartimento di Scienze Mediche  
e Cliniche*  
Università di Padova  
Via Giustiniani, 3 – 33128 Padova

**Prof.ssa Ombretta Di Munno**  
*Professore Associato  
di Reumatologia  
Dipartimento di Medicina Interna  
Sezione di Reumatologia*  
Università di Pisa  
Via Roma, 67 – 56126 Pisa

**Prof. Ernesto Palummeri**  
*Direttore del Dipartimento  
di Gerontologia*  
Ente Ospedaliero – Ospedali “Galliera”  
Corso Mentana, 10 – 16128 Genova

**Prof. Luigi Sinigaglia**  
*Dirigente medico I livello  
Azienda Ospedaliera  
Istituto Ortopedico “Gaetano Pini”  
Piazza Cardinal Ferrari, 1  
20122 Milano*

## DIRETTORE RESPONSABILE

Giulio Zuanetti

## COORDINAMENTO REDAZIONALE

Licia Casaretto

Registrazione del Tribunale di Milano  
n. 84 del 07/02/2000

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o archiviata in un sistema di recupero o trasmessa in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, fotoriproduzione, memorizzazione o altro, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore non si assume nessuna responsabilità di prodotto, negligenza o altrimenti, oppure uso od operazione di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti nel materiale di cui trattasi. A causa del rapido progresso della scienza medica, l'Editore raccomanda la verifica indipendente delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali.

# INDICE



## **Vitamina D nelle malattie reumatiche**

Maurizio Rossini, Sara Rossini, Giovanni Adami

3

Le affermazioni e le dichiarazioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non necessariamente quelle dell'Editore. Nonostante sia posta grande cura nella compilazione degli articoli, non sempre è possibile evitare qualche errore (nell'elaborazione dei dati). Ciò premesso, e anche in vista dei rapidi sviluppi della scienza medica, si raccomanda al lettore di condurre indipendentemente le proprie indagini e/o ricerche, per quanto riguarda i metodi diagnostici, le somministrazioni delle dosi ecc. L'Editore declina ogni responsabilità per (la correttezza di) tale materiale e non garantisce né assicura o appoggia alcun prodotto o servizio pubblicizzato in questa pubblicazione per il quale, inoltre, si ritiene sollevato da qualsiasi responsabilità per eventuali rivendicazioni inoltrate dai produttori.

## VITAMINA D NELLE MALATTIE REUMATICHE

**Maurizio Rossini, Sara Rossini, Giovanni Adami**

*Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Università di Verona*

### INTRODUZIONE

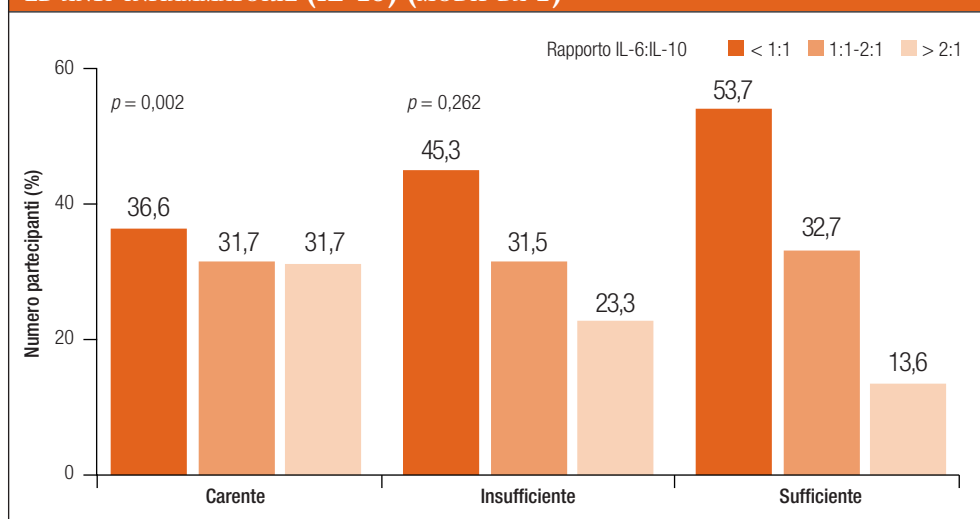
In questa review si riassumono le maggiori evidenze attualmente disponibili sul rapporto tra vitamina D e le principali malattie reumatiche, escluse quelle metaboliche classiche dello scheletro come l'osteoporosi e l'osteomalacia. Non è sorprendente che la vitamina D possa avere, oltre ai noti effetti scheletrici e sul metabolismo fosfo-calcico, anche effetti extrascheletrici, in particolare nell'ambito di numerose altre malattie reumatiche degenerative, metaboliche, infiammatorie od autoimmuni. Vi sono almeno cinque buoni motivi a supporto di ciò: recettori per la vitamina D sono presenti in numerosi tessuti oltre a quello osseo ed in particolare nella cartilagine, nella sinovia e nei muscoli; la vitamina D controlla la trascrizione di numerosi geni, molti dei quali in particolare correlati a patologie reumatiche autoimmuni, la vitamina D ha effetti endocrini non solo calciotropi; l'attivazione della vitamina D non avviene solo a livello renale e ha effetti anche intracrini e paracrini in cellule della linea monocito-macrofagica e linfocitica ed in alcune cellule epiteliali; la vitamina D ha numerosi effetti immunologici (Figura 1).

### FIGURA 1. PERCHÉ SAREBBERO POSSIBILI EFFETTI DELLA VITAMINA D IN ALTRE MALATTIE REUMATICHE OLTRE A QUELLE SCHELETRICHE?

- Recettori per la vitamina D sono presenti in numerosi tessuti, oltre a quello osseo, ed in particolare a livello cartilagineo, muscolare, sinoviale e di alcune sottopopolazioni linfocitarie
- La vitamina D controlla l'espressione di numerosi geni, molti dei quali correlati a patologie autoimmuni
- La vitamina D ha effetti autocrini, paracrini ed endocrini non solo calciotropi
- L'attivazione della vitamina D non avviene solo a livello renale ma anche a livello di molte altre cellule, tra cui quelle monocito-macrofagiche, alcune cellule epiteliali
- La vitamina D ha numerosi effetti immunologici

In particolare la carenza di vitamina D sembra associarsi ad un profilo citochinico pro-infiammatorio <sup>[1]</sup> (Figura 2) e può giustificare una riduzione della tolleranza immunitaria che favorirebbe, insieme magari a fattori genetici predisponenti, lo sviluppo di malattie autoimmuni tra cui molte in ambito reumatologico (Figura 3). La maggior parte degli studi disponibili sono cross-sectional o retrospettivi e talora descrivono associazioni tra la carenza di vitamina D ed il rischio di sviluppare una malattia reumatica od il grado di attività di quest'ultima. Questi studi presentano tuttavia il limite intrinseco di non poter documentare un sicuro rapporto di causalità. Come vedremo le attuali evidenze relative all'utilità della supplementazione con vitamina D in malattie reumatiche che non siano l'osteoporosi e l'osteomalacia sono ancora limitate e non sufficienti per sostenere specifiche raccomandazioni riconoscibili dalle autorità regolatorie. In attesa di studi adeguati appare comunque già opportuno prevenire o trattare concomitanti condizioni di grave carenza di vitamina D nei pazienti affetti da malattie reumatiche.

**FIGURA 2. ASSOCIAZIONE TRA LIVELLI DI 25(OH)D E CITOCINE PRO-(IL-6) ED ANTI-INTIAMMATORIE (IL-10) (MODIF DA 1)**



**FIGURA 3. IPOTESI PATOGENETICA DEL RAPPORTO TRA DEFICIT DI VITAMINA D E MALATTIE REUMATICHE AUTOIMMUNI**



### VITAMINA D E MIOPATIE

Per quanto riguarda i possibili effetti della vitamina D sull'apparato muscolare, va ricordato che recettori per la vitamina D sono presenti sulle cellule muscolari e la loro espressione tende peraltro a diminuire con l'avanzare dell'età <sup>[2]</sup>. Recenti osservazioni inducono peraltro a ritenere che la vitamina D possa avere effetti sulle cellule muscolari anche non recettori mediati <sup>[3]</sup>. I miociti contengono mRNA per la 25(OH)D-1alfa-idrossilasi, indicando una conversione locale autonoma del 25(OH)D in 1-25(OH)2D <sup>[4]</sup>. È noto da tempo che la vitamina D è in grado di stimolare la produzione di proteine muscolari, ma soprattutto è in grado di attivare alcuni meccanismi di trasporto del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico, essenziali nella contrazione muscolare. In condizioni di ipovitaminosi D sono stati spesso descritti quadri di miopatia dei muscoli prossimali degli arti (per es. difficoltà ad alzarsi dalla sedia, impotenza funzionale nel portare le braccia sopra la testa), di sarcopenia e di riduzione della forza muscolare, con disturbi dell'equilibrio e con conseguente aumento del rischio di cadute e quindi di fratture, specie in età senile. Recentemente è stata confermata una correlazione tra ipovitaminosi D e rischio di sindrome dell'anziano fragile (sarcopenia, debolezza, scarsa energia, lentezza, ridotta attività fisica), anche se sorprendentemente un'analoga correlazione è stata osservata anche con elevati livelli sierici di 25(OH)D <sup>[5]</sup>, condizione peraltro rarissima nei nostri anziani.

È stato osservato che lo stato vitaminico D condiziona anche il recupero funzionale nel periodo post-frattura di femore <sup>[6]</sup>: i pazienti con livelli sierici di 25(OH)D superiori a 22,5 nmol/l (o 9 ng/ml) presentavano una performance fisica migliore ed erano a minor rischio di cadere. Anche la mortalità è risultata ridotta in pazienti trattati con vitamina D dopo una frattura di femore <sup>[7]</sup>.

Un'associazione tra ipovitaminosi D e successivo scadimento ad alcuni test di performance fisica è stata recentemente confermata in particolare nelle donne <sup>[8]</sup>: i tempi necessari per alzarsi 5 volte da una sedia o per alzarsi, percorrere 3 metri e tornare a sedersi sono risultati significativamente peggiorati dopo 2 anni e mezzo, in particolare nei soggetti di sesso femminile con livelli basali di 25(OH)D nel quartile più basso. In un altro studio in 739 donne anziane è stata osservata una correlazione positiva statisticamente significativa tra livelli sierici di 25(OH)D e velocità di cammino a passo veloce <sup>[9]</sup>. La carenza di vitamina D si correla significativamente con le limitazioni ed il declino funzionale secondo un recente studio <sup>[10]</sup>.

È stata inoltre dimostrata un'associazione tra alcuni polimorfismi genetici del recettore per la vitamina D ed il rischio di cadere: in particolare è stato osservato un significativo aumento del rischio in soggetti portatori dell'allele B per il polimorfismo Bsm1 <sup>[11]</sup>. L'aumentato rischio di cadere potrebbe essere attribuito a peggiori condizioni di equilibrio e di forza muscolare, effettivamente documentate nei portatori dell'allele B del polimorfismo Bsm1 del recettore per la vitamina D <sup>[12]</sup>.

Vi sono dimostrazioni che la somministrazione di vitamina D è in grado di migliorare la forza muscolare? In un recente trial clinico randomizzato e controllato è stato osservato che la somministrazione giornaliera di 1.000 UI di vitamina D a donne anziane migliora la funzione muscolare nel sottogruppo di pazienti più deboli e lente <sup>[13]</sup>.

Un miglioramento delle prestazioni muscolari in seguito alla somministrazione di vitamina D è stato recentemente documentato anche in altri due studi [14,15]. Una specifica metanalisi [16] ha mostrato un trend ai limiti della significatività per quanto riguarda il rapporto tra supplementazione di vitamina D ed indici funzionali a livello dei muscoli prossimali degli arti inferiori; come prevedibile la significatività viene largamente raggiunta quando si vanno a supplementare i soggetti più carenti e cioè con livelli sierici basali di 25(OH)D inferiori alle 25 nmol/l.

L'importanza che la miopatia da carenza di vitamina D ha nel determinismo delle cadute nell'anziano è stata confermata dalla dimostrazione della riduzione del rischio di cadute in seguito alla somministrazione di adeguate dosi di vitamina D. La riduzione del rischio, ai limiti della significatività ad un anno dall'inizio della supplementazione, è stata recentemente confermata a 2 anni [17] ed è stata documentata, specie se in associazione con il calcio, in 3 recenti metanalisi indipendenti [18-20]. In particolare la specifica metanalisi della Cochrane ha confermato che la somministrazione di vitamina D, in associazione con il calcio, riduce del 29% l'incidenza di cadute rispetto alla sola supplementazione calcica [18].

La mancata significatività del risultato con la sola vitamina D può essere attribuita al tipo di vitamina D impiegato (ergocalciferolo o D2 anziché il colecalciferolo o D3) ed all'insufficiente dosaggio (100.000 UI/3 mesi). È noto infatti che quando si allunga l'intervallo tra le somministrazioni occorre aumentare la dose cumulativa rispetto a quella giornaliera perché sia equivalente e pertanto 100.000 UI ogni 3 mesi, peraltro di D2 anziché di D3, non corrispondono a circa 1100 UI/die come affermato dagli autori. È stato osservato in un'altra metanalisi [21] che per ottenere una significativa riduzione del rischio di cadute occorre somministrare almeno 800 UI di vitamina al giorno (od equivalenti dosaggi settimanali o mensili) e raggiungere livelli sierici di 25(OH)D superiori alle 60 nmol/l, meglio ottenibili, com'è noto, ricorrendo alla D3.

Recentemente più bassi livelli sierici di 25(OH)D sono stati osservati in pazienti affetti da miopatie infiammatorie idiopatiche [22], anche se mai come in questi pazienti è facile pensare ad un nesso di causalità nel quale la condizione di ipovitaminosi D è la conseguenza.

### **VITAMINA D ED ARTRITE REUMATOIDE (AR)**

A sostegno di una possibile associazione tra carenza di vitamina D e rischio di sviluppare artrite reumatoide, è stata descritta una correlazione tra la prevalenza di AR e la latitudine [23]. È stato osservato che soggetti con maggior introito alimentare di vitamina D sono meno esposti al rischio di ammalarsi di AR [24], ma ciò non è stato confermato in studi successivi [25,26]. La discrepanza è attribuibile alla scarsa accuratezza nel valutare lo stato vitaminico D, stimato per entrambi gli studi sulla base dell'introito alimentare che rappresenta, come noto, solo il 10-20% della quota endogena di vitamina D. Recentemente è stata effettivamente osservata una correlazione inversa tra il grado di esposizione solare ai raggi UVB, responsabile della maggior parte della produzione endogena di vitamina D, ed il rischio di sviluppare AR; ciò non sarebbe documentabile nelle generazioni più recenti a causa del diffuso uso di creme solari [27]. Un'evidenza indiretta di un possibile ruolo della vitamina D nell'eziopatogenesi dell'AR può

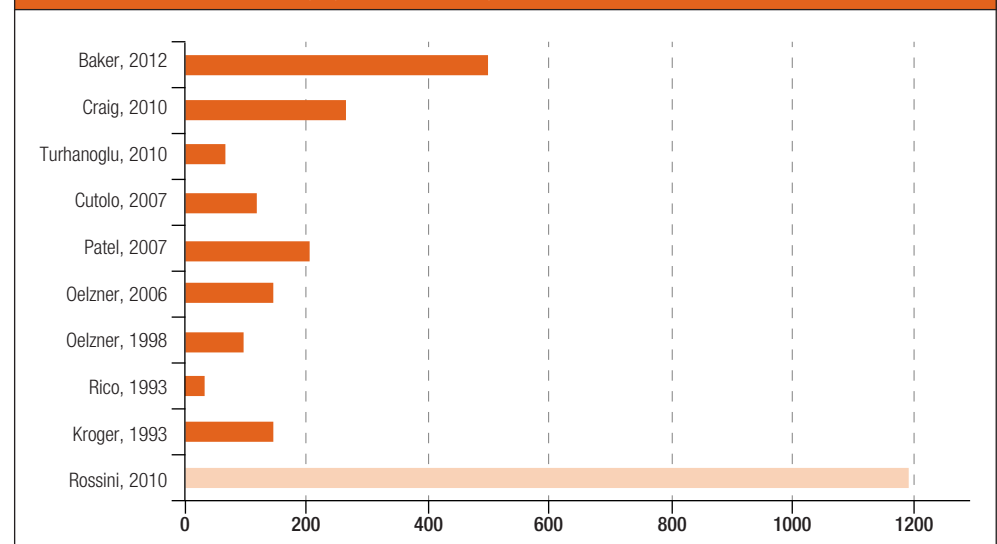


derivare dalla dimostrazione di una correlazione tra il polimorfismo genetico per i suoi recettori (Vitamin D Receptor, VDR) ed il rischio di sviluppare la malattia. Effettivamente è stato riportato che i polimorfismi del gene *FokI* (allele B) per il VDR si associano ad un'aumentata incidenza di AR nella popolazione bianca (OR 1,50, 95% IC 1,16–1,95,  $P = 0,002$ )<sup>[28]</sup> ed in quella nativa americana<sup>[29]</sup>.

Certo la valutazione diretta nel siero del metabolita che più esprime lo stato vitaminico D, cioè il 25(OH)D, appare essere l'approccio più accurato per indagare l'eventuale associazione tra vitamina D ed AR. In uno studio<sup>[30]</sup> è stata riportata un'aumentata prevalenza del deficit di vitamina D in pazienti affetti da *early arthritis* indifferenziata, ma ciò non è stato confermato da altri<sup>[31]</sup> ed inoltre nessuna correlazione è stata trovata tra i livelli di 25(OH)D e quelli di fattore reumatoide o di anticorpi anti-proteine citrullinate<sup>[32]</sup>.

Certo è che una diffusa condizione di insufficienza di vitamina D è stata da noi descritta recentemente in pazienti affetti da AR, sulla base di uno studio multicentrico italiano condotto su una casistica tra le maggiori al mondo<sup>[33,34]</sup> (Figura 4). In questo studio si è osservato che gran parte dei pazienti presenta livelli sierici ridotti di 25(OH)D ed inoltre che gli attuali approcci supplementari con 400-800 UI/die sono insufficienti. Il problema riguarda anche le regioni del Sud Italia, nonostante la loro latitudine favorevole in termini di esposizione solare<sup>[35]</sup>. Alcuni studi hanno inoltre descritto un'associazione inversa tra attività di malattia e bassi livelli di 25(OH)D<sup>[33,36,37]</sup>, anche se ciò non è stato visto da altri<sup>[38,39]</sup>. In effetti non è chiaro se una condizione di ipovitaminosi D in corso di AR particolarmente attiva possa essere semplicemente la conseguenza della flogosi o dell'associato stato di disabilità, con compromissione in particolare dell'esposizione solare, o essere direttamente una concausa della flogosi e della disabilità. Nella nostra esperienza<sup>[33,35]</sup> abbiamo osservato una correlazione negativa della vitamina D con il grado di attività di malattia e di disabilità ed una correlazione

**FIGURA 4. NUMEROSITÀ CASISTICA A CONFRONTO DEGLI STUDI DISPONIBILI RELATIVI ALLA VITAMINA D NELL'ARTRITE REUMATOIDE (PRIMO AUTORE, ANNO DI PUBBLICAZIONE) (MODIF DA 33)**

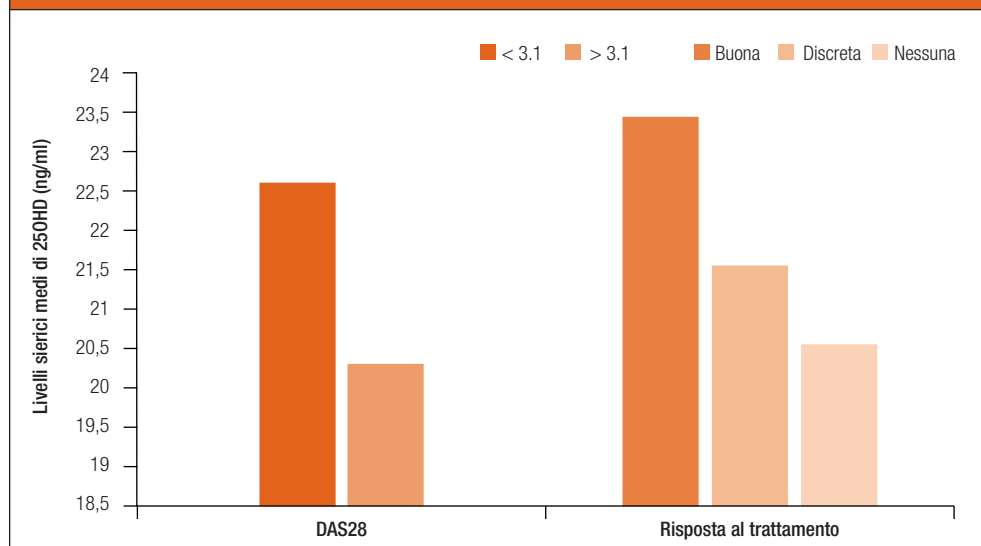


positiva con la probabilità di remissione o di risposta alla terapia (Figura 5). Tali correlazioni rimanevano significative anche dopo correzione per i maggiori determinanti dei livelli sierici di 25(OH)D (esposizione solare, indice di massa corporea ed età) e ciò fa ritenere che effettivamente la vitamina D possa svolgere un ruolo nel controllo dell'attività di malattia e nell'attenuare le conseguenti condizioni di disabilità. Riguardo alla possibile correlazione tra la tipica complicanza ossea dell'AR, l'erosione, e la vitamina D, recentemente abbiamo osservato che un fattore di rischio indipendente in questo senso non è rappresentato tanto dai livelli sierici di 25(OH)D, quanto da una condizione assoluta o relativa di iperparatiroidismo secondario <sup>[40]</sup>. Ciò è coerente con la recente osservazione che la progressione delle erosioni ossee è maggiore se l'esordio dei sintomi avviene in inverno o primavera <sup>[41]</sup>, stagioni caratterizzate da più bassi livelli sierici di 25(OH)D e secondariamente da più elevati livelli di paratormone.

Un altro possibile bias degli studi che vanno ad indagare l'eventuale associazione tra livelli sierici di 25(OH)D e l'attività di malattia è rappresentato dalla descritta riduzione dei dosaggi di 25(OH)D in corso di flogosi <sup>[42,43]</sup>, ma tuttavia è stato osservato che i bassi livelli di 25(OH)D non aumentano quando si ottiene la riduzione degli indicatori di flogosi e la remissione clinica in seguito a trattamento con adalimumab <sup>[44]</sup> o rituximab <sup>[45]</sup>.

Nonostante vi sia un razionale per la supplementazione con vitamina D dei pazienti affetti da artrite reumatoide, oltre a quello della prevenzione dell'osteoporosi secondaria, sono tuttora pochi i trial controllati che ne abbiano effettivamente documentato i benefici terapeutici, anche in considerazione dei dubbi etici sull'opportunità di non supplementare pazienti a rischio di carenza per avere un gruppo di controllo. Due studi suggeriscono un ruolo permissivo della supplementazione con vitamina D nei confronti di modificazioni immunologiche che dovrebbero essere favorevoli in pazienti affetti da AR <sup>[46,47]</sup>.

**FIGURA 5. LIVELLI SIERICI MEDI DI 25(OH)D IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE CON DIVERSA ATTIVITÀ DI MALATTIA E DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO DI FONDO (MODIF DA 33)**



In uno studio condotto in India si sarebbe documentato un beneficio nella recente AR con la somministrazione, in associazione a DMARDs (Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs), di calcitriolo e calcio rispetto al solo calcio [48]. Infine uno studio di climatoterapia condotto in Israele ha trovato una correlazione dell'esposizione solare e del conseguente incremento dei livelli sierici di 25(OH)D, con la riduzione dell'attività di malattia in pazienti affetti da diverse reumopatie, tra cui l'AR [49].

### VITAMINA D E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

L'osservazione di una diffusa condizione di ipovitaminosi D in pazienti affetti da LES non sorprende considerato il fatto che l'esposizione solare è notoriamente conosciuta come possibile fattore ambientale di rischio per una riacutizzazione di malattia ed il conseguente stile di vita raccomandato a questi pazienti.

La maggior parte degli studi è di natura cross-sectional, pertanto limitati dall'indefinibile rapporto causa-effetto, e descrivono livelli di vitamina D mediamente più bassi nei pazienti affetti da LES rispetto ai non affetti [50-57]. In particolare c'è chi fa notare che, a differenza dei sani, nei pazienti affetti da LES i livelli sierici di 25(OH)D non si normalizzano neppure d'estate [54].

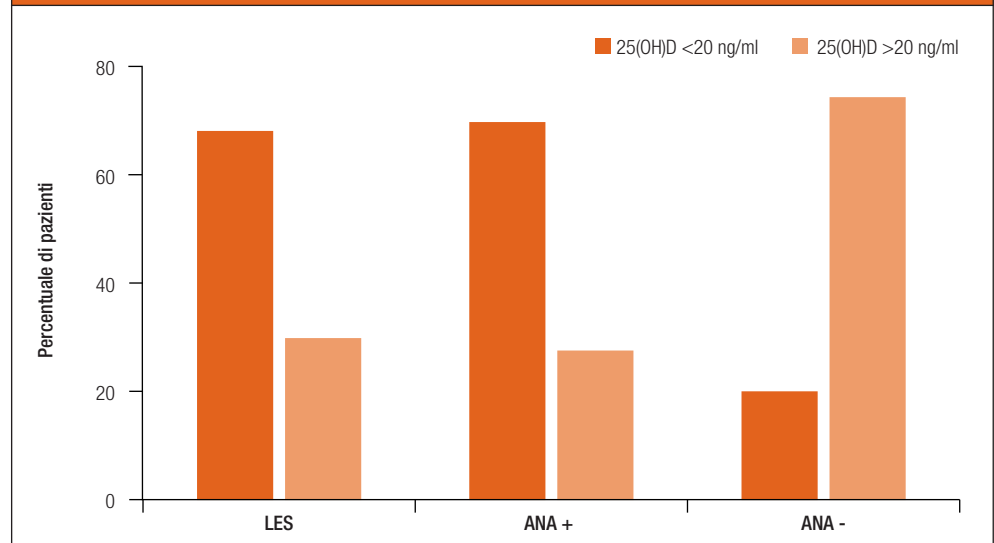
A supporto di un ruolo etiopatogenetico della carenza di vitamina D nei confronti del LES sta l'osservazione che i livelli sierici di 25(OH)D sono mediamente molto più bassi tra le donne Afro-Americane, ad elevata incidenza di LES, rispetto alle donne geneticamente simili residenti in Sierra Leone, tra le quali è raro riscontrare casi di LES [58]. Ciò sembrerebbe in contrasto con la mancata documentazione di una correlazione tra l'introito alimentare di vitamina D ed il rischio di ammalarsi di LES [25,26], ma è noto che il contributo alimentare allo stato vitaminico D è modesto e l'accuratezza di questi studi è scarsa in assenza di una valutazione dell'esposizione ai raggi UVB o dei dosaggi sierici del 25(OH)D. A rafforzare l'ipotesi su un ruolo della carenza vitamina D nella eziopatogenesi e nella espressione clinica del LES vi sono le associazioni con alcuni polimorfismi dei geni vitamina D correlati.

Effettivamente sono state descritte associazioni in particolare con alcuni polimorfismi genetici del recettore per la vitamina D (VDR) [59]: ad esempio la suscettibilità al LES negli asiatici è stata vista correlarsi significativamente con l'allele B del polimorfismo *BsmI*, con un odds ratio (OR) pari a 3,58 ed un intervallo di confidenza 95% (IC) pari a 1,41-9,13,  $P = 0,007$  [60]. Tuttavia queste correlazioni non sono state trovate nella popolazione bianca [61,62].

Dal punto di vista fisiopatologico è stato inoltre osservato che bassi livelli di vitamina D si associano ad un maggior rischio di positività per Anti-Nuclear Antibody (ANA) (Figura 6), ad attivazione dei linfociti B e ad una maggiore attività IFN- $\alpha$  [63]. Altri hanno osservato che i livelli di anticorpi anti-DNA nativo, gli anti-smith e le IgG aumentavano al calare dei livelli sierici di 25(OH)D [64]. Come per l'AR, anche nel LES vi sono evidenze che correlano inversamente i livelli di vitamina D con l'attività di malattia [64-70], anche in pazienti pediatrici [71-73].

Uno studio canadese ha mostrato che la dose cumulativa di steroidi si associa a livelli sierici di 25(OH)D mediamente più bassi, suggerendo una correlazione di questi ultimi con un più alto grado di attività di malattia [70]. È stata descritta in particolare una correlazione inversa tra 25(OH)D sierico ed un parametro

**FIGURA 6. LA CARENZA DI VITAMINA D SI ASSOCIA AD UNA MAGGIOR PREVALENZA DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES) E DI POSITIVITÀ PER GLI ANTICORPI ANTINUCLEO (ANA) (MODIF DA 63)**



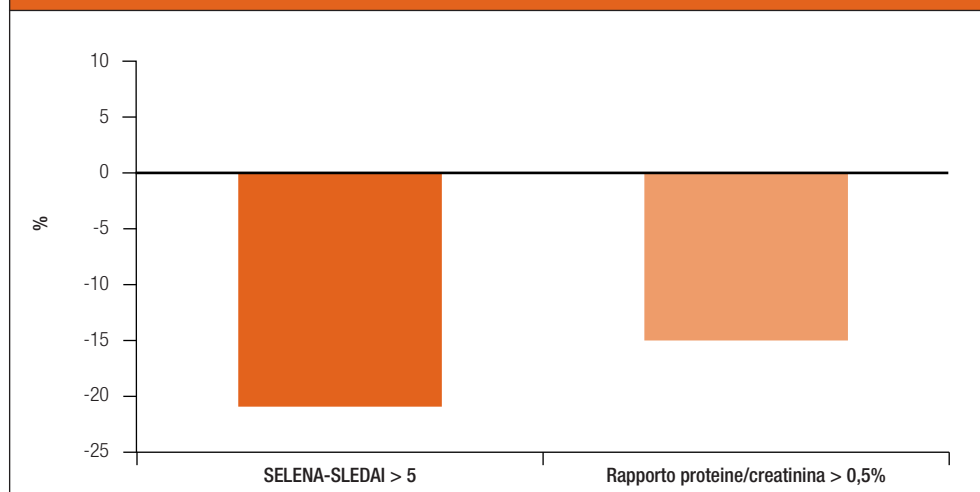
clinico di attività di malattia (SLE Disease Activity Inventory, SLEDAI). Uno studio in vitro indicherebbe che questa correlazione possa essere mediata dagli effetti della vitamina D sulla differenziazione e maturazione della cellula dendritica, che sarebbero reversibili aggiungendo calcitriolo <sup>[74]</sup>. Inoltre è stato osservato che le riacutizzazioni di malattia possono essere scatenate da grandi declini stagionali dei livelli sierici di 25(OH)D <sup>[75]</sup>.

Una spiegazione alternativa potrebbe essere che la riacutizzazione di malattia, associandosi a flogosi, determina una riduzione dei livelli sierici di 25(OH)D <sup>[42]</sup>, marker negativo di fase acuta, ma si dovrebbe allora spiegare la stagionalità delle riacutizzazioni. Alcuni studi non hanno visto la correlazione tra livelli sierici di 25(OH)D e SLEDAI <sup>[76,77]</sup>, ma qualcuno ha osservato un'associazione tra bassi livelli di vitamina D ed affaticamento <sup>[76]</sup>, sintomo non considerato nello SLEDAI, che pertanto potrebbe non essere il parametro clinimetrico più appropriato per valutare l'attività di malattia. Parametri clinici predittori di bassi livelli di 25(OH)D nel LES si sono rivelati lo stato postmenopausale, la pericardite, complicanze neuropsichiatriche e le trombosi venose profonde <sup>[64]</sup>.

Come per l'AR, anche per il LES il forte rationale per la supplementazione con un prodotto di basso costo come la vitamina D ha paradossalmente fatto sì che per motivi etici e di scarso interesse economico, vi siano attualmente solo pochi studi osservazionali ed un solo trial clinico controllato <sup>[78]</sup>.

In uno studio prospettico sono stati riportati i risultati della somministrazione settimanale di 50.000 UI di vitamina D, oltre a 400 UI giornaliere, in pazienti affetti da LES che risultavano avere livelli sierici di 25(OH)D inferiori a 40 ng/ml <sup>[79]</sup>. È stato osservato che 20 ng/ml di aumento nei livelli sierici di 25(OH)D si associano ad un calo del 21% del rischio di avere un indice di attività di malattia elevato e ad una riduzione del 15% di avere una proteinuria clinicamente importante (Figura 7).

**FIGURA 7. UNA SUPPLEMENTAZIONE CON VITAMINA D TALE DA INCREMENTARE DI 20 NG/ML I LIVELLI SIERICI DI 25(OH)D IN PAZIENTI AFFETTI DA LES CON VALORI BASALI INFERIORI AI 40 NG/ML, RIDUCE DEL 21% IL RISCHIO DI AVERE UN INDICE CLINIMETRICO SELENA-SLEDAI > 5 E DEL 15% IL RISCHIO DI AVERE UN RAPPORTO URINARIO PROTEINE/CREATININA SUPERIORE ALLO 0,5% (MODIF DA 79)**



### VITAMINA D E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Anche nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi è stata riportata una diffusa condizione di ipovitaminosi D, maggiore che nei controlli ad esclusione del periodo primaverile, nel quale tutti risultano più o meno carenti <sup>[80]</sup>. Di estremo interesse la correlazione recentemente osservata tra deficit di vitamina D ed alcune manifestazioni cliniche (Figura 8), tra cui quella trombotica, forse quest'ultima attribuibile alla dimostrata capacità della vitamina D di inibire l'espressione del *Tissue Factor* anti-β2GPI mediata <sup>[81]</sup>.

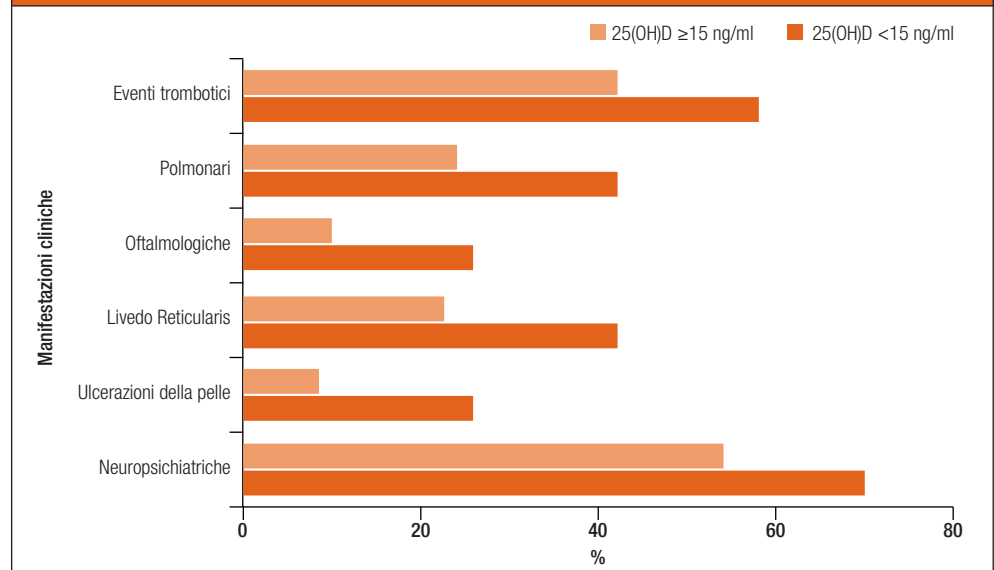
### VITAMINA D E VASCULITI SISTEMICHE

È stato osservato che le vasculiti ANCA associate (*antineutrophil cytoplasmic antibody associated*) ed in particolare le poliangiti granulomatose sono più comuni alle maggiori latitudini e soprattutto nelle zone a più bassa esposizione ai raggi ultravioletti, determinanti per la fotosintesi cutanea della vitamina D <sup>[82]</sup>.

### VITAMINA D E SCLERODERMIA

Numerosi studi hanno descritto una diffusa condizione di ipovitaminosi D in pazienti affetti da sclerodermia <sup>[83-88]</sup>. Anche in questa patologia è probabile che queste osservazioni siano semplicemente condizionate dal rapporto inverso causa-effetto tra gravità di malattia ed attività fisica all'aperto. Le correlazioni osservate con gli indici di severità di malattia e con le diverse manifestazioni cliniche appaiono variabili e talora assenti <sup>[86-88]</sup>, probabilmente perché condizionate dall'eterogeneità delle casistiche. Inoltre l'impegno cutaneo caratteristico di questa malattia potrebbe alterare la fisiologica sintesi della vitamina D e condizionare le altre manifestazioni cliniche qualora la carenza di questa vitamina avesse un ruolo patogenetico.

Un solo studio, piccolo, anche se randomizzato ed in doppio cieco, ha esplorato

**FIGURA 8. ASSOCIAZIONE TRA MANIFESTAZIONI CLINICHE DI SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI E STATO VITAMINICO D (MODIF DA 81)**


gli effetti sulla severità di malattia della somministrazione di vitamina D (in particolare di calcitriolo) in pazienti affetti da sclerodermia, senza trovare significative differenze rispetto al placebo <sup>[89]</sup>.

### VITAMINA D E SINDROME DI SJOGREN

Uno dei pochi studi disponibili a riguardo ha documentato un'associazione significativa tra una condizione di grave carenza di vitamina D e la manifestazione leucocitopenica di questa sindrome <sup>[90]</sup> (FIG.9).

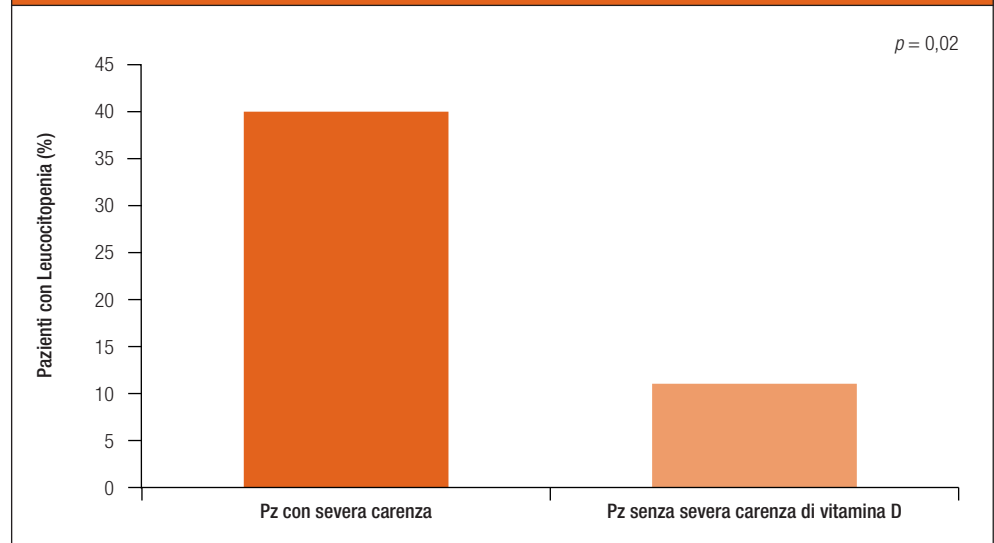
### VITAMINA D E MALATTIA DI BEHCET

Un paio di studi <sup>[91,92]</sup> hanno documentato una condizione di ipovitaminosi D in questi pazienti, che, secondo uno dei due <sup>[93]</sup>, sarebbe associata ad una maggiore attività di malattia. L'allele *FokI* F (genotipo F/F) di un gene VDR sarebbe significativamente associato al rischio di sviluppare la malattia di Behcet, in particolare con le sue tipiche manifestazioni vascolari <sup>[93]</sup>.

### VITAMINA D E ARTRITE PSORIASICA

Anche nei pazienti affetti da artrite psoriasica, sebbene con qualche eccezione attribuibile alle migliori condizioni ambientali di esposizione solare <sup>[94]</sup>, sono stati descritti livelli sierici di 25(OH)D mediamente bassi <sup>[95-97]</sup>. Alcuni studi li hanno visti anche associarsi all'attività di malattia <sup>[94]</sup>. Confermato inoltre anche in questi pazienti il noto fattore di rischio per ipovitaminosi D rappresentato dall'obesità <sup>[95,97]</sup>, condizione metabolica che in questa patologia assume un significato particolare sia in termini di predisposizione a sviluppare la malattia che di minore risposta alle terapie <sup>[98]</sup>. Il trattamento con calcitriolo o alfacalcidolo sembrerebbe comportare effetti immunologici e/o clinici significativi in corso di artropatia psoriasica, secondo piccoli studi in aperto <sup>[99,100]</sup>.

**FIGURA 9. UNA GRAVE CARENZA DI VITAMINA D IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJOGREN È ASSOCIATA AD UNA MAGGIORE PREVALENZA DI MANIFESTAZIONE FENOTIPICA LEUCOCITOPENICA (MODIF DA 90)**



### VITAMINA D E SPONDILOARTRITI

La maggior parte degli studi ha riportato che i pazienti affetti da spondilite anchilosante sono a maggior rischio di ipovitaminosi D rispetto ai controlli (Figura 10) <sup>[101]</sup>. È stata anche descritta una significativa associazione negativa tra alcuni indicatori laboratoristici e clinimetrici di attività di malattia ed i livelli sierici di 25(OH)D <sup>[102]</sup> o di 1-25(OH)2D <sup>[103]</sup>. In uno studio genetico è stato trovato che i polimorfismi per un singolo nucleotide del gene GC, codificante per una proteina di trasporto della vitamina D e dei suoi metaboliti, non si associa al rischio di ammalarsi di spondilite anchilosante, ma alcuni aplotipi si associano al rischio di uveite o sembrano protettivi nei confronti delle artriti periferiche <sup>[104]</sup>. In uno studio di proteomica è stato osservato che un metabolita della vitamina D sembra correlarsi all'attività di malattia in pazienti affetti da spondilite anchilosante <sup>[105]</sup>, anche se non è chiaro se il suo ruolo sia di causa od effetto.

### VITAMINA D E FIBROMIALGIA

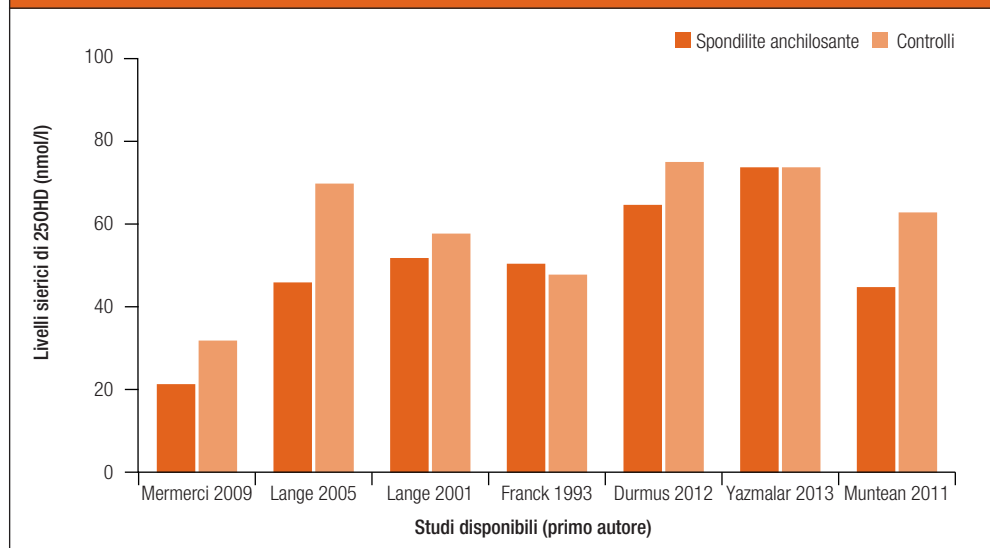
In alcuni studi <sup>[106-110]</sup> è stato osservato che bassi livelli di vitamina D si associano in maniera indipendente a un significativo aumento del rischio di dolore cronico diffuso o di fibromialgia, per motivi per il momento sconosciuti. I pochi studi che hanno indagato gli effetti della somministrazione di vitamina D sul dolore cronico diffuso muscoloscheletrico hanno fornito risultati contraddittori <sup>[111-115]</sup>; recentemente in un trial controllato e randomizzato verso placebo <sup>[115]</sup> è stata descritta dopo 5 settimane dalla supplementazione con vitamina D una significativa riduzione della VAS del dolore in pazienti affetti da sindrome fibromialgica (Figura 11).

### VITAMINA D E OSTEOARTROSI

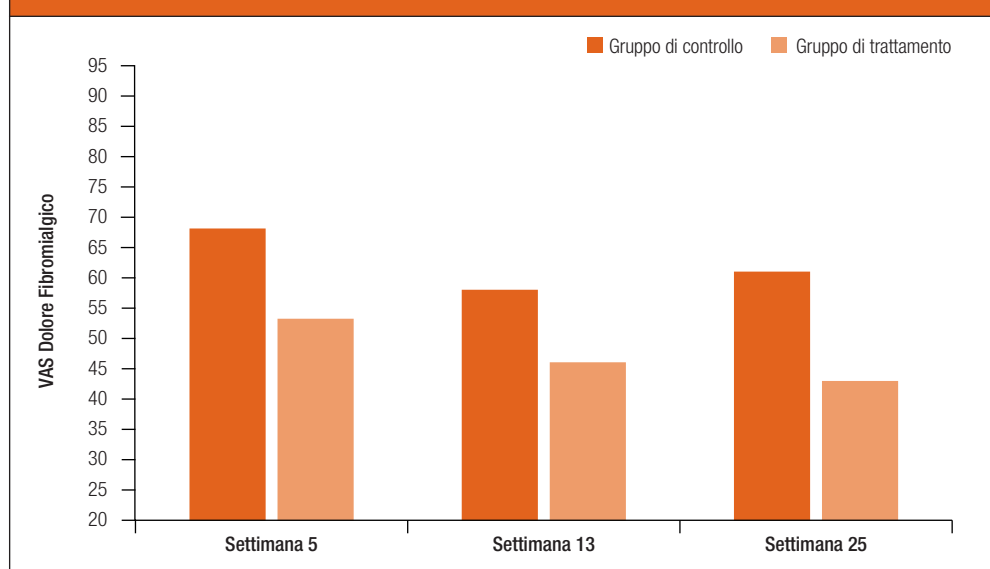
Un problema aggiuntivo nella valutazione dello stato vitaminico D in corso di osteoartrosi è correlato alla variabilità del parametro diagnostico considerato.

In un grosso studio italiano è stato sorprendentemente osservato che bassi livelli di vitamina D, nonostante la correzione per le numerose covariate possibili, si associano a un significativo aumento del rischio di dolore cronico lombare, in gran parte attribuibile a spondiloartrosi <sup>[114]</sup>. I maggiori studi che hanno indagato il possibile ruolo dei polimorfismi del recettore per la vitamina D (VDR) in pazienti affetti da osteoartrosi hanno fornito risultati contrastanti <sup>[115-119]</sup>. Altri studi hanno esplorato la correlazione tra lo stato vitaminico D e la severità o

**FIGURA 10. STUDI (PRIMO AUTORE) RELATIVI ALLA VALUTAZIONE DEI LIVELLI SIERICI MEDI DI 25(OH)D IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILITE ANCHILOSANTE RISPETTO A CONTROLLI (MODIF DA 101)**



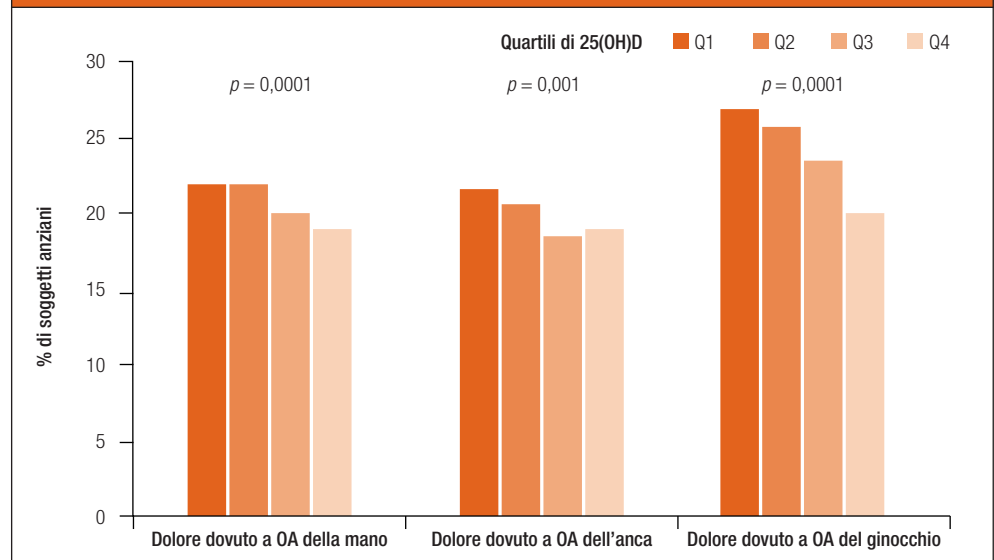
**FIGURA 11. EFFETTI DELLA SUPPLEMENTAZIONE CON VITAMINA D SULLA VAS DEL DOLORE IN PAZIENTI AFFETTE DA SINDROME FIBROMIALGICO (MODIF DA 113)**





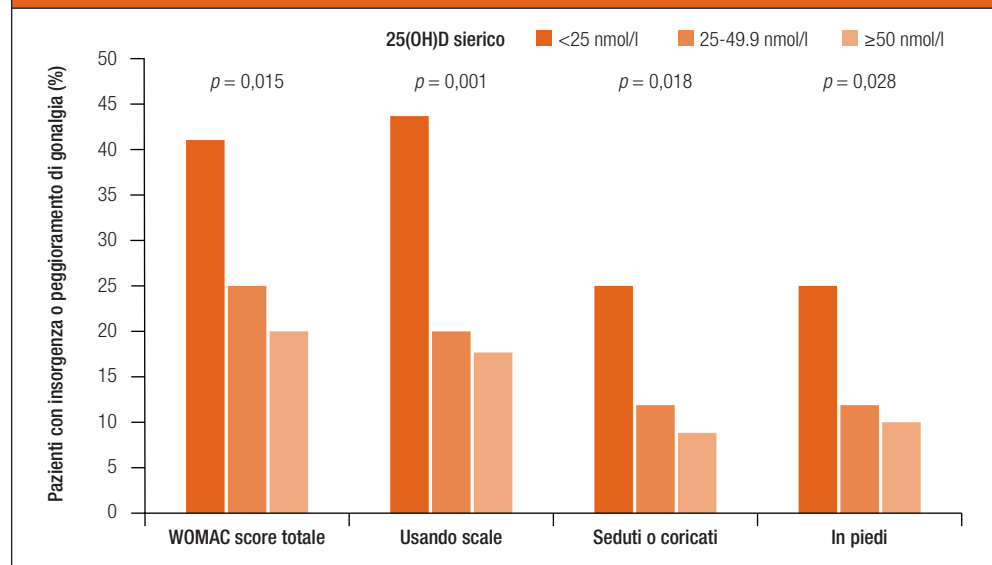
progressione di malattia. È stato osservato che i maschi con deficit di vitamina D hanno un rischio doppio di avere segni radiografici di coxartrosi <sup>[120]</sup>. In uno studio prospettico di oltre 8 anni è stato visto che i soggetti con più bassi valori di 25(OH)D avevano un rischio aumentato di riduzione dello spazio articolare coxo-femorale ma non di sviluppo di osteofiti <sup>[121]</sup>. È stato inoltre documentato con risonanza magnetica nucleare che il volume cartilagineo in donne con gonartrosi è positivamente associato con i livelli sierici di 25(OH)D, sia al basale sia longitudinalmente <sup>[122]</sup>. Si ricorda che recettori per la vitamina D sono presenti nei condrociti articolari umani e che l'insufficienza di vitamina D potrebbe inoltre compromettere la capacità dell'osso subcondrale di resistere agli insulti traumatici e contribuire così alla patogenesi dell'osteoartrosi. In uno studio prospettico condotto a Rotterdam si è osservato che i livelli sierici di 25(OH)D si associavano negativamente alla comparsa di segni radiografici di osteoartrosi solo nei soggetti con bassa densità minerale ossea <sup>[123]</sup>. Il rischio di progressione dell'osteoartrosi era quasi otto volte maggiore nei soggetti del terzile più basso di livelli di 25(OH)D rispetto al terzile più alto, anche se l'intervallo di confidenza era francamente molto ampio <sup>[123]</sup>. Al contrario nel Framingham Osteoarthritis Study e nel Boston Osteoarthritis of the Knee Study non sono state osservate significative correlazioni tra lo stato vitaminico D basale ed il successivo rischio di assottigliamento della cartilagine e dello spazio osteoarticolare <sup>[124]</sup>. In uno studio condotto nel Regno Unito è stata tuttavia trovata una tendenza ad una maggior gonalgia in pazienti con livelli sierici di 25(OH)D nel terzile più basso <sup>[125]</sup>. Altri avevano riportato che in pazienti con gonartrosi il dolore, spontaneo o indotto, appariva condizionato dai livelli sierici di 25(OH)D <sup>[126]</sup>. Recentemente in studio condotto in soggetti anziani del Veneto è stato osservato che anche in altre sedi (mani ed anca oltre a ginocchia) il dolore associato ad artrosi è più frequente in condizioni di ipovitaminosi D <sup>[127]</sup> (Figura 12).

**FIGURA 12. IL DOLORE ASSOCIATO AD OSTEOARTROSI (OA) DELLE MANI, DELL'ANCA E DEL GINOCCHIO È PIÙ FREQUENTE IN CONDIZIONI DI IPOVITAMINOSI D (MODIF DA 127)**



È stato inoltre osservato che una moderata carenza di vitamina D è predittiva di comparsa o peggioramento del dolore al ginocchio od all'anca dopo 2-5 anni <sup>[128]</sup> (Figura 13). Tuttavia un recente trial randomizzato e controllato che prevedeva la somministrazione di vitamina D (2.000 UI/die o più per ottenere livelli sierici di 25(OH)D di almeno 36 ng/ml) non ha documentato benefici, né sintomatologici né nei confronti della progressione della patologia artrosica <sup>[129]</sup>; tuttavia il dubbio resta perché i pazienti reclutati erano mediamente non carenti (i loro livelli medi basali di 25(OH)D erano uguali a 23 ng/ml) e quindi è giustificabile che non avessero benefici dalla supplementazione. I risultati potrebbero essere diversi se più razionalmente si supplementassero con vitamina D pazienti in gravi condizioni di ipovitaminosi D.

**FIGURA 13. LA CARENZA DI VITAMINA D APPARE PREDITTIVA DELLA COMPARSA O DEL PEGGIORAMENTO DELLA GONALGIA DOPO 2-5 ANNI (MODIF DA 128)**



## BIBLIOGRAFIA

1. Laird E, McNulty H, Ward M, et al. Vitamin D deficiency is associated with inflammation in older Irish adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1807-15.
2. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, et al. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004;19:265-69.
3. Wang Y, DeLuca HF. Is the vitamin D receptor found in muscle? *Endocrinology.* 2011;152:354-363.
4. Srikuea R, Zhang X, Park-Sarge OK, et al. VDR and CYP27B1 are expressed in C2C12 cells and regenerating skeletal muscle: potential role in suppression of myoblast proliferation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2012;303, C396-C405.
5. Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5266-73.
6. LeBoff MS, Hawkes WG, Glowacki J, et al. Vitamin D-deficiency and post-fracture changes in lower extremity function and falls in women with hip fractures. *Osteoporos Int.* 2008;19:1283-90.
7. Nurmi-Lüthje I, Sund R, Juntunen M, Lüthje P. Post-hip fracture use of prescribed calcium plus vitamin D or vitamin D supplements and anti-osteoporotic drugs are associated with lower mortality. A nationwide study in Finland. *J Bone Miner Res.* 2011;26(8):1845-53.
8. Dam T-TL, von Muhlen D, Barrett-Connor EL. Sex-specific association of serum vitamin D levels with physical function in older adults. *Osteoporos Int.* 2009;20:751-60.

9. Annweiler C, Schott AM, Montero-Odasso M, et al. Cross-sectional association between serum vitamin D concentration and walking speed measured at usual and fast pace among older women: the EPIDOS study. *J Bone Miner Res.* 2010;25:1858-66.
10. Sohl E, van Schoor NM, de Jongh RT, et al. Vitamin D Status Is Associated With Functional Limitations and Functional Decline in Older Individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):E1483-90.
11. Onder G, Capoluongo E, Danese P, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and falls among older adults living in the community: results from the iSIRENTE study. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1031-36.
12. Barr R, Macdonald H, Stewart A, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms, falls, balance and muscle power: results from two independent studies (APOSS and OPUS). *Osteoporos Int.* 2010; 21:457-66.
13. Zhu K, Austin N, Devine A, et al. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:2063-8.
14. Gupta R, Sharma U, Gupta N, Effect of cholecalciferol and calcium supplementation on muscle strength and energy metabolism in vitamin D deficient Asian Indians: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol.* 2010;73(4):445-51.
15. Lagari V, Gómez-Marín O, Levis S. The role of vitamin D in improving physical performance in the elderly. *J Bone Miner Res.* 2013;28(10):2194-201.
16. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, et al. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011;22:859-71.
17. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int.* 2009;20:315-22.
18. Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD, et al. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1:CD005465 2010.
19. Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, et al. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *JAGS.* 2010;58:1299-1310.
20. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, et al. Primary Care-Relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2010;153:815-25.
21. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
22. Azali P, Helmers SB, Kockum I et al. Low serum levels of vitamin D in idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:512-16.
23. Ramos-Remus C, Sierra-Jimenez G, Skeith K, et al. Latitude gradient influences the age of onset in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1725-1728.
24. 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.
25. 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.
26. 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.* 2012;64:1829-36.
27. 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;72:506-11.
28. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, et al. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2011;38:3643-3651.
29. Hitchon CA, Sun Y, Robinson DB, et al. Vitamin D receptor polymorphism rs2228570 (Fok1) is associated with rheumatoid arthritis in North American natives. *J Rheumatol.* 2012;39:1792-1797.
30. Heidari B, Hajian-Tilaki K, Heidari P. The status of serum vitamin D in patients with rheumatoid arthritis and undifferentiated inflammatory arthritis compared with controls. *Rheumatol Int.* 2012;32:991-995.
31. Cooles FA, Pratt AG, Wilson G, et al. Prevalence and diagnostic outcome relating to vitamin D deficiency in new patients presenting to an early arthritis clinic over 12 months. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1137-1138.
32. Feser M, Derber LA, Deane KD, et al. Plasma 25,OH vitamin D concentrations are not associated with rheumatoid arthritis (RA)-related autoantibodies in individuals at elevated risk for RA. *J Rheumatol.* 2009;36:943-946.
33. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R216.
34. Varena M, Manara M, Cantatore FP, et al. Determinants and effects of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy-vitamin D levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:714-9.
35. Rossini M, D'Avola G, Muratore M, et al. Regional differences of vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis patients in Italy. *Reumatismo.* 2013;65:113-20.
36. Cutolo M, Otsa K, Laas K, et al. Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:702-704.
37. Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J Rheumatol.* 2011;38:53-59.

38. Craig SM, Yu F, Curtis JR, et al. Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010; 37:275-281.
39. Baker JF, Baker DG, Toedterb G, et al. Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:658-664.
40. Rossini M, Bagnato G, Frediani B, et al. Relationship of focal erosions, bone mineral density, and parathyroid hormone in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:997-1002.
41. Mouterde G, Lukas C, Logeart I, et al. Predictors of radiographic progression in the ESPOIR cohort: the season of first symptoms may influence the short-term outcome in early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1251-6.
42. Ried D, Toole BJ, Knox S, et al. The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:1006-11.
43. Gama R, Waldron JL, Ashby HL, et al. Hypovitaminosis D and disease: consequence rather than cause? *BMJ.* 2012;345:e5706.
44. Welsh P, Peters MJ, McInnes IB, et al. Vitamin D deficiency is common in patients with RA and linked to disease activity, but circulating levels are unaffected by TNFalpha blockade: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1165-1167.
45. Hasan E, Olusi S, Al-Awadhi A, et al. Effects of rituximab treatment on the serum concentrations of vitamin D and interleukins 2, 6, 7, and 10 in patients with rheumatoid arthritis. *Biologics* 2012;6:31-35.
46. Bansal AS, Henriquez F, Sumar N, et al. T helper cell subsets in arthritis and the benefits of immunomodulation by 1,25(OH)(2) vitamin D. *Rheumatol Int.* 2012;32:845-852.
47. van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, et al. TNF blockade requires 1,25(OH)2D3 to control human Th17-mediated synovial inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:606-612.
48. Gopinath K, Danda D. Supplementation of 1,25 dihydroxy vitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 2011;14:332-339.
49. Harari M, Dramsdahl E, Shany S, et al. Increased vitamin D serum levels correlate with clinical improvement of rheumatic diseases after Dead Sea climatotherapy. *Isr Med Assoc J.* 2011;13:212-215.
50. Bogaczewicz J, Sysa-Jedrzejowska A, Arkuszewska C, et al. Vitamin D status in systemic lupus erythematosus patients and its association with selected clinical and laboratory parameters. *Lupus.* 2012;21:477-484.
51. Cutillas-Marco E, Morales-Suarez-Varela M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with cutaneous lupus erythematosus in a Mediterranean region. *Lupus* 2010;19:810-814.
52. Damanhoury LH. Vitamin D deficiency in Saudi patients with systemic lupus erythematosus. *Saudi Med J.* 2009; 30:1291-1295.
53. Hamza RT, Awwad KS, Ali MK, et al. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: relation to disease activity. *Med Sci Monit.* 2011;17:CR711-CR718.
54. Heine G, Lahl A, Muller C, Worm M. Vitamin D deficiency in patients with cutaneous lupus erythematosus is prevalent throughout the year. *Br J Dermatol.* 2010;163:863-865.
55. Kim HA, Sung JM, Jeon JY, et al. Vitamin D may not be a good marker of disease activity in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2011;31:1189-1194.
56. Munoz-Ortego J, Torrente-Segarra V, Prieto-Alhambra D et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in nonsupplemented women with systemic lupus erythematosus in the Mediterranean region: a cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:472-475.
57. Souto M, Coelho A, Guo C, et al. Vitamin D insufficiency in Brazilian patients with SLE: prevalence, associated factors, and relationship with activity. *Lupus* 2011;20:1019-1026.
58. Gilkeson G, James J, Kamen D, et al. The United States to Africa lupus prevalence gradient revisited. *Lupus* 2011;20:1095-1103.
59. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, et al. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2011;38:3643-3651.
60. Luo XY, Yang MH, Wu FX, et al. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphism B allele, but not BB genotype, is associated with systemic lupus erythematosus in a Han Chinese population. *Lupus.* 2012;21:53-59.
61. Abbasi M, Rezaieyazdi Z, Afshari JT, et al. Lack of association of vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2010; 30:1537-1539.
62. Monticelo OA, Brenol JC, Chies JA, et al. The role of BsmI and FokI vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2012;21:43-52.
63. Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1569-1574.
64. Szodoray, P. et al. The immunopathological role of vitamin D in patients with SLE: data from a single centre registry in Hungary. *Scand. J. Rheumatol.* 2011;40, 122-126.
65. Mok CC, Birmingham DJ, Ho LY, et al. Vitamin D deficiency as marker for disease activity and damage in systemic lupus erythematosus: a comparison with antidsDNA and anti-C1q. *Lupus.* 2012;21:36-42.
66. Mok CC, Birmingham DJ, Leung HW, et al. Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatol.* 2012;51:644-652.

67. Yeap SS, Othman AZ, Zain AA, et al. Vitamin D levels: its relationship to bone mineral density response and disease activity in premenopausal Malaysian systemic lupus erythematosus patients on corticosteroids. *Int J Rheum Dis.* 2012;15:17-24.
68. Bonakdar ZS, Jahanshahifar L, Jahanshahifar F, et al. Vitamin D deficiency and its association with disease activity in new cases of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20:1155-1160.
69. Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1155-1157.
70. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, et al. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus.* 2010;19:13-19.
71. Wright TB, Shults J, Leonard MB, et al. Hypovitaminosis D is associated with greater body mass index and disease activity in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr.* 2009;155:260-265.
72. Casella CB, Seguro LP, Takayama L, et al. Juvenile Onset Systemic Lupus Erythematosus: a possible role for vitamin D in disease status and bone health. *Lupus.* 2012;21:1335-1342.
73. Robinson AB, Thierry-Palmer M, Gibson KL, et al. Disease activity, proteinuria, and vitamin D status in children with systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *J Pediatr.* 2012;160:297-302.
74. Ben-Zvi I, Aranow C, Mackay M, et al. The impact of vitamin D on dendritic cell function in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2010;5:e9193.
75. Birmingham DJ, Hebert LA, Song H, et al. Evidence that abnormally large seasonal declines in vitamin D status may trigger SLE flare in non-African Americans. *Lupus.* 2012;21:855-864.
76. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, et al. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1160-1165.
77. Kim HA, Sung JM, Jeon JY, et al. Vitamin D may not be a good marker of disease activity in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2011;31:1189-1194.
78. Schneider L, Pereira dos Santos AS, Santos M et al. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: state of the art. *Clin Rheumatol.* 2014;33:1033-8.
79. Petri M, Bello KJ, Fang H, et al. Vitamin D in Systemic Lupus Erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio. *Arthritis Rheum* 2013;65:1865-71.
80. Andreoli L, Piantoni S, Dall'Ara F, et al. Lupus Vitamin D and antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2012;21:736-40.
81. Agmon-Levin N, Blank M, Zandman-Goddard G, et al. Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:145-50.
82. Gatenby PA, Lucas RM, Engelsen O, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: could geographic patterns be explained by ambient ultraviolet radiation? *Arthritis Rheum.* 2009;61:1417-1424.
83. Vacca A, Cormier C, Piras M, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in 2 independent cohorts of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009;36:1924-1929.
84. Calzolari G, Data V, Carignola R, et al. Hypovitaminosis D in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009;36:2844.
85. Caramaschi P, Dalla Gassa A, Ruzzenente O, et al. Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol* 2010;29:1419-1425.
86. Belloli L, Ughi N, Marasini B. Vitamin D in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2011;30:145-146.
87. Arnson Y, Amital H, Agmon-Levin N, et al. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011;10:490-494.
88. Gambichler T, Chrobok I, Hoxtermann S, et al. Significantly decreased serum 25-hydroxyvitamin d levels in a large german systemic sclerosis cohort. *J Rheumatol.* 2011;38:2492-2493.
89. Hulshof MM, Bouwes Bavinck JN, Bergman W et al. Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:1017-1023.
90. Baldini C, Delle Sedie A, Luciano N, et al. Vitamin D in "early" primary Sjögren's syndrome: does it play a role in influencing disease phenotypes? *Rheumatol Int.* 2014;34:1159-64.
91. Hamzaoui K, Ben Dhifallah I, Karray E, et al. Vitamin D modulates peripheral immunity in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:S50-S57.
92. Karatay S, Yildirim K, Karakuzu A, et al. Vitamin D status in patients with Behcet's Disease. *Clinics.* 2011;66:721-723.
93. Karray EF, Ben Dhifallah I, Ben Abdelghani K, et al. Associations of vitamin D receptor gene polymorphisms FokI and BsmI with susceptibility to rheumatoid arthritis and Behcet's disease in Tunisians. *Joint Bone Spine* 2012;79:144-148.
94. Braun-Moscovici Y, Toledano K, Markovits D, et al. Vitamin D level: is it related to disease activity in inflammatory joint disease? *Rheumatol Int.* 2011;31:493-499.
95. Orgaz-Molina J, Buendia-Eisman A, Arrabal-Polo MA et al. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:931-938.
96. Touma Z, Eder L, Zisman D, et al. Seasonal variation in vitamin D levels in psoriatic arthritis patients from different latitudes and its association with clinical outcomes. *Arthritis Care Res.* 2011;63:1440-1447.
97. Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;166:505-10.
98. Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, et al. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor  $\alpha$  blockers. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1157-62.



99. Huckins D, Felson DT, Holick M. Treatment of psoriatic arthritis with oral 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: a pilot study. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1723–1727.
100. Gaal J, Lakos G, Szodoray P, et al. Immunological and clinical effects of alphacalcidol in patients with psoriatic arthropathy: results of an open, follow up pilot study. *Acta Derm Venereol.* 2009;89:140–144.
101. Zhao S, Duffield SJ, Moots RJ, et al. Systematic review of association between vitamin D levels and susceptibility and disease activity of ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 2014;53:1595-603.
102. Durmus B, Altay Z, Baysal O, et al. Does vitamin D affect disease severity in patients with ankylosing spondylitis? *Chin Med J (Engl)* 2012;125:2511-2515.
103. Lange, U, Jung O, Teichmann, J. et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporos. Int.* 2001;12:1031-1035.
104. Jung KH, Kim TH, Sheen DH, et al. Associations of vitamin D binding protein gene polymorphisms with the development of peripheral arthritis and uveitis in ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 2011;38: 2224-2229.
105. Fischer R, Trudgian DC, Wright C, et al. Discovery of candidate serum proteomic and metabolomic biomarkers in ankylosing spondylitis. *Mol Cell Proteomics.* 2012;11(2):M111.013904.
106. Atherton K, Berry DJ, Parsons T, et al. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: evidence from a cross-sectional population survey. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:817-22.
107. Heidari, B, Shirvani JS, Firouzjahi A, et al. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. *Int. J. Rheum. Dis.* 2010;13:340-346.
108. Bhatta SA, Shaikh NA, Irfan M, et al. Vitamin D deficiency in fibromyalgia. *J Pak Med Assoc.* 2010;60(11):949-51.
109. Macfarlane GJ, Palmer B, Roy D, et al. An excess of widespread pain among South Asians: are low levels of vitamin D implicated? *Ann Rheum Dis.* 2005;64(8):1217-9.
110. McBeth J, Pye SR, O'Neill TW, et al. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Aug;69(8):1448-52.
111. Straube, S, Derry S, Moore RA et al. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD007771.
112. Warner AE, Arnsperger SA. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. *J Clin Rheumatol.* 2008;14:12-16.
113. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, et al. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Pain.* 2014;155:261-6.
114. Hicks GE, Shardell M, Miller RR, et al. Associations between vitamin D status and pain in older adults: the Invecchiare in Chianti study. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:785-91.
115. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, et al. Vitamin D receptor genotype is associated with radiographic osteoarthritis at the knee. *J Clin Invest.* 1997;100(2):259-63.
116. Huang J, Ushiyama T, Inoue K, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis of the hand, hip, and knee: a case-control study in Japan. *Rheumatology.* 2000;39(1):79-84.
117. Videman T, Gibbons LE, Battié MC et al. The relative roles of intragenic polymorphisms of the vitamin D receptor gene in lumbar spine degeneration and bone density. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001;26(3):E7-E12.
118. Solovieva S, Hirvonen A, Siivola P, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility of hand osteoarthritis in Finnish women. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):R20
119. arcOGEN Consortium and arcOGEN Collaborators. Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study. *Lancet.* 2012;380(9844):815-25.
120. Chaganti RK, Parimi N, Cawthon P, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: the osteoporotic fractures in men study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):511-4.
121. Lane NE, Gore LR, Cummings SR, et al. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis: a longitudinal study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum.* 1999;42(5):854-60.
122. Ding C, Cicuttini F, Parameswaran V, et al. Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults: the Tasmanian older adult cohort study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(5):1381-9.
123. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP, et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: the Rotterdam Study. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(5):230-7.
124. Felson DT, Niu J, Clancy M, et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):129-36.
125. Muraki S, Dennison E, Jameson K, et al. Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(11):1301-6.
126. Glover TL, Goodin BR, Horgas AL, et al. Vitamin D, race, and experimental pain sensitivity in older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3926-35.
127. Veronese N, Maggi S, Noale M, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Osteoarthritis in Older People: The Progetto Veneto Anziani Study. *Rejuvenation Res.* 2015; [Epub ahead of print]
128. Laslett LL, Quinn S, Burgess JR, et al. Moderate vitamin D deficiency is associated with changes in knee and hip pain in older adults: a 5-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Apr;73(4):697-703.
129. McAlindon T, LaValley M, Schneider E, et al. Effect of vitamin D supplementation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:155-62.





GRUPPO ITALIANO  
PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

[www.gibis.org](http://www.gibis.org)