

Titolo articolo / Article title:

Effetto terapeutico della Vitamina D3 nella cura della rinite allergica

Therapeutic effect of Vitamin D3 in the treatment of allergic rhinitis

Autori / Authors: S. Mancin, F. Vecchio, M. Melina

Pagine / Pages: 1-14, N.1, Vol.5 - 2021

Submitted: 5 January 2021 – *Revised:* 9 January 2021– *Accepted:* 18 January 2021– *Published:* 30 June 2021

Contatto autori / Corresponding author:

Stefano MANCIN, Stefano.mancin@humanitas.it

Periodico per le professioni biomediche a carattere tecnico - scientifico - professionale

Direttore responsabile/Editor in chief: Francesco Paolo SELLITTI

Direttore di redazione/Editorial manager: Antonio ALEMANNI, Luca CAMONI

Comitato di redazione/Editorial team:

Antonio ALEMANNI, Simone URIETTI, Mario
CORIASCO, Annamaria VERNONE, Sergio

Editors: RABELLINO, Francesco SCIACCA, Luciana GENNARI,
Patrizia GNAGNARELLA, Alessandro PIEDIMONTE,
Luca CAMONI, Manuela GIACOMELLI

Journal manager e ICT Admin: Simone URIETTI, Annamaria VERNONE

Book manager: Francesco P. SELLITTI

Graphic Design Editor: Francesco P. SELLITTI, Mario CORIASCO, Sergio
RABELLINO

Comitato scientifico/Scientific board:

Dott. Anna Rosa Accornero
Prof. Roberto ALBERA
Dott. Massimo BACCEGA
Dott. Alberto BALDO
Prof. Nello BALOSSINO
Prof. Paolo BENNA
Prof. Mauro BERGUI
Dott. Salvatore BONANNO
Prof. Ezio BOTTARELLI
Prof. Gianni Boris BRADAC
Dott. Gianfranco BRUSADIN
Dott. Luca CAMONI
Prof. Alessandro CICOLIN

Dott. Mario Gino CORIASCO
Dott. Laura DE MARCO
Dott. Patrizio DI DENIA
Dott. Chiara FERRARI
Prof. Diego GARBOSSA
Dott. Luciana GENNARI
Dott. Ramon GIMENEZ
Dott. Gianfranco GRIPPI
Prof. Caterina GUIOT
Prof. Leonardo LOPIANO
Prof. Alessandro MAURO
Dott. Cristian MAZZEO
Prof. Aristide MEROLA

Prof. Daniela MESSINEO
Dott. Sergio MODONI
Dott. Alfredo MUNI
Dott. Grazia Anna NARDELLA
Dott. Salvatore PIAZZA
Prof. Lorenzo PRIANO
Dott. Sergio RABELLINO
Dott. Fabio ROCCIA
Dott. Saverio STANZIALE
Dott. Lorenzo TACCHINI
Prof. Silvia TAVAZZI
Dott. Ersilia TROIANO
Dott. Irene VERNERO

Periodico per le professioni biomediche a carattere tecnico - scientifico - professionale

SOMMARIO / TABLE OF CONTENTS Numero 1, Volume 5 - 2021

1	<i>Effetto terapeutico della Vitamina D3 nella cura della rinite allergica</i> <i>Therapeutic effect of Vitamin D3 in the treatment of allergic rhinitis</i>	Stefano Mancin, Francesca Vecchio, Marianna Melina
15	<i>La Radioterapia Adattiva Offline nel trattamento del carcinoma prostatico: utilizzo delle CBCT giornaliere e fusione deformabile delle immagini per un corretto replanning</i>	Luca Capone, Francesca Cavallo, Debora Di Minico, Federica Lusini, Leonardo Nicolini, Giulia Triscari, Velia Forte, Natascia Gennuso, Piercarlo Gentile
35	<i>Offline Adaptive Radiation Therapy for prostate cancer: using daily CBCT and deformable image fusion for correct replanning</i>	Luca Capone, Francesca Cavallo, Debora Di Minico, Federica Lusini, Leonardo Nicolini, Giulia Triscari, Velia Forte, Natascia Gennuso, Piercarlo Gentile
53	<i>Metodologia MA.MU. (metodo maieutico multisensoriale) e attività di laboratorio del tecnico di radiologia</i> <i>MA.MU. (multisensory maieutic method) methodology and laboratory activities of the radiographer</i>	Tommaso Prioreshi, Mario Gino Coriasco, Simona Francioni, Ferdinando Paternostro, Monica Del Moro

Periodico per le professioni biomediche a carattere tecnico - scientifico - professionale

SOMMARIO / TABLE OF CONTENTS Numero 1, Volume 5 - 2021

76	<i>Lo sviluppo di competenze professionali del Dietista: una revisione integrativa della letteratura sui tirocini nella formazione di base</i> <i>Dietitians professional competence development: an integrative review on traineeships literature in undergraduate education</i>	Irene Aglaia Matelloni, Lucia Zannini
101	<i>Abilità lavorativa percepita: indagine su un campione di professionisti sanitari della riabilitazione</i> <i>Perceived work ability: a survey among health professionals for rehabilitation</i>	Carmelo Lorenzo Sgroi
112	<i>La revisione di un articolo scientifico: luci e ombre</i> <i>Scientific article review process: pros and cons</i>	Valentina Fiano, Laura De Marco

OPEN ACCESS JOURNAL

<http://www.ojs.unito.it/index.php/jbp>

ISSN 2532-7925



Periodico per le professioni biomediche a carattere tecnico - scientifico - professionale

Effetto terapeutico della Vitamina D3 nella cura della rinite allergica

Therapeutic effect of Vitamin D3 in the treatment of allergic rhinitis

Stefano Mancin¹, Francesca Vecchio¹, Marianna Melina²

¹ IRCCS Humanitas Research Hospital Rozzano (MI)

² Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano (MI)

Contatto autori: Stefano MANCIN – Stefano.mancin@humanitas.it

N. 1, Vol. 5 (2021) – 1:14

Submitted: 5 January 2021

Revised: 9 January 2021

Accepted: 18 January 2021

Published: 30 June 2021

Think **green** before you print



Distribuita con Licenza Creative Commons. Attribuzione – Condividi 4.0 Internazionale

Riassunto

La rinite allergica è un disturbo sintomatico delle vie nasali, indotto da un'iper-attivazione del sistema immunitario verso allergeni presenti nell'aria, determinando una risposta mediata da immunoglobuline E (IgE). Fattori scatenanti possono essere riconducibili ad allergeni domestici come acari e insetti o allergeni esterni di origine vegetale, inclusi pollini e muffe. Diverse sostanze come lattice, tabacco fumo, gas di scarico e ossido di azoto sono ulteriori fattori scatenanti la rinite allergica. Diversi studi hanno dimostrato un ruolo preventivo della Vitamina D nella cura di varie malattie autoimmuni, nella modulazione del sistema immunitario e produzione di peptidi antimicrobici sull'epitelio respiratorio, limitando la risposta infiammatoria.

Obiettivo

Valutare l'integrazione di Vitamina D3 come terapia adiuvante nella cura della rinite allergica e nella riduzione dei sintomi associati quali rinorrea, prurito nasale, starnuti, congestione nasale, ostruzione nasale, iposmia, prurito oculare e arrossamento, lacrimazione ed edema palpebrale.

Metodologia

Attraverso una revisione sistematica della letteratura, effettuata secondo i criteri PRISMA statement guidelines, linee guida CONSORT e linee guida STROBE, sono stati inizialmente reperiti 43 risultati iniziali, successivamente dopo valutazione degli abstract ne sono stati selezionati 27 e in seguito a lettura del full-text, 6 articoli sono stati ritenuti eleggibili per la nostra revisione.

Risultati

Dall'analisi dei dati reperibili in letteratura è emerso in tutti i 6 trial valutati un ruolo potenzialmente positivo dell'integrazione di Vitamina D3 come adiuvante alla "classica" terapia della rinite allergica. Gli studi analizzati hanno dimostrato una riduzione della sintomatologia associata (rinorrea, prurito nasale, starnuti, congestione nasale, ostruzione nasale, iposmia, prurito oculare e arrossamento, lacrimazione ed edema palpebrale), un aumento dei livelli ematici di vitamina D nei pazienti con livelli di deficienza e una migliore modulazione sistema immunitario aumentando la proliferazione delle cellule T, facilitando l'induzione di cellule FoxP3+ e Linfociti TH 17 e regolando l'espressione di IL-10.

Conclusioni

I dati reperiti in letteratura riguardanti la somministrazione di Vitamina D3 come terapia adiuvante nella cura della rinite allergica e della sintomatologia associata hanno mostrato risultati incoraggianti a dimostrazione che l'integrazione di questa vitamina potrà ricoprire un ruolo di primaria importanza nella cura di questa patologia. Sono necessari però ulteriori studi che comprendano un numero maggiore di soggetti arruolati e con protocolli di trattamento condivisi a conferma dei risultati positivi degli studi analizzati e della nostra revisione.

Parole chiave: Vitamina D, rinite allergica.

ABSTRACT

Background

Allergic rhinitis is a symptomatic disorder of the nasal passages, induced by hyper-activation of the immune system towards airborne allergens leading to an immunoglobulin E (IgE) mediated response. Domestic allergens, such as mites and insects or external plant-based allergens, including pollen and mold, represent potential triggers for allergic rhinitis. Additional factors, such as latex, tobacco smoke, exhaust fumes, and nitric oxide, can also contribute to its development. Several studies have shown that Vitamin D exerts a preventive role in modulating the immune system and producing antimicrobial peptides on the respiratory epithelium, limiting the inflammatory response in various autoimmune diseases.

Objective

To evaluate Vitamin D3 supplementation as adjuvant therapy in allergic rhinitis and associated symptoms, such as rhinorrhea, nasal pruritus, sneezing, nasal congestion, nasal obstruction, hyposmia, ocular pruritus and redness, tearing and eyelid edema.

Methodology

A systematic review of the literature was carried out as per the PRISMA statement guidelines, CONSORT guidelines, and STROBE guidelines, resulting in 43 initial results. Following the evaluation of the abstracts, 27 articles were selected for a full-text reading and 6 were deemed eligible for inclusion in our review.

Results

A potentially positive role of Vitamin D3 supplementation as an adjuvant to conventional allergic rhinitis therapy emerged from all of the 6 trials evaluated. These studies showed a reduction in symptoms associated with allergic rhinitis (rhinorrhea, nasal pruritus, sneezing, nasal congestion, nasal obstruction, hyposmia, ocular pruritus and redness, tearing and eyelid edema), an increase in vitamin D blood levels in patients with deficiency, and improved immune system modulation by increasing T cell proliferation, facilitating the induction of FoxP3 + cells and TH 17 lymphocytes, and regulating IL-10 expression.

Conclusions

Available literature data regarding the administration of Vitamin D3 as adjuvant therapy for the treatment of allergic rhinitis and associated symptoms have shown encouraging results, demonstrating that supplementation with this vitamin can play a critical role in the treatment of this pathology. Further studies with larger sample size and shared treatment protocols are needed to confirm the findings reported in our review.

Key – words: Temporomandibular Disorders, Cervical Pain, Neck Pain, Dentistry.

INTRODUZIONE

La rinite allergica è un disturbo sintomatico delle vie nasali indotto da un'iper-attivazione del sistema immunitario verso allergeni presenti nell'aria che determina una risposta mediata da immunoglobuline IgE (Seidman M, et al 2015). Segni e sintomi di questa condizione possono includere rinorrea con secrezione nasale acquosa associata a congestione nasale, starnuti, prurito al naso e al palato, prurito alle orecchie e infiammazione oculare (Bousquet P. et al 2013). Questa patologia può portare a disturbi del sonno, affaticamento, umore depresso e compromissione cognitiva peggiorando la qualità della vita. I pazienti affetti da rinite allergica possono inoltre sviluppare sinusite, polipi nasali e infezione dell'orecchio (Settipane R. & Schwindt C. 2015). Fattori scatenanti possono essere riconducibili ad allergeni domestici come acari e insetti o allergeni esterni di origine vegetale, inclusi pollini e muffe. Diverse sostanze come lattice, tabacco fumo, gas di scarico e ossido di azoto sono ulteriori fattori scatenanti (Hylander T et al 2013); la prevalenza di questa patologia è stimata attorno al 10-30% della popolazione mondiale.

La vitamina D è una vitamina liposolubile e un ormone che svolge un ruolo centrale nel mantenimento dell'equilibrio calcio/fosforo e nell'omeostasi ossea, agendo su tessuti bersaglio classici, quali: ossa, reni, intestino e ghiandole paratiroidi ed esercitando effetti pleiotropici su tessuti extrascheletrici, come il sistema immunitario, apparato cardiovascolare, cellule endocrine pancreatiche, muscoli e tessuto adiposo.

Diversi studi hanno dimostrato il ruolo preventivo della vitamina D, attraverso l'integrazione nella cura di varie malattie autoimmuni, attivazione del sistema immunitario, miglioramento del metabolismo, funzione muscolare e del tessuto adiposo (Caprio M. et al 2016).

Da questo emerge come nella comunità scientifica internazionale siano emerse supposizioni e ricerche atte a dimostrare un ruolo attivo di questa vitamina come possibile terapia adiuvante nella modulazione del sistema immunitario.

Fisiologia e metabolismo della vitamina D

L'apporto nutrizionale derivante da cibi animali e vegetali garantisce un'assunzione giornaliera in grado di coprire circa il 20% del fabbisogno giornaliero di Vitamina D (Webb AR et al 1990), sotto forma di vitamina D₂ (ergocalciferolo) e vitamina D₃ (colecalfiferolo), la restante quota viene prodotta a livello endogeno grazie all'irradiazione solare che converte il 7-deidrocolesterolo in previtamina D₃ e successivamente in vitamina D₃, grazie alla temperatura corporea.

La vitamina D₃, si lega quindi a un alfa-globulina nota come vitamin D binding protein (DBP) e viene trasportata, attraverso il circolo ematico, prima al fegato, dove viene convertita in 25-idrossivitamina D₃ e successivamente a livello renale dove avviene la sua attivazione finale in 1,25-diidrossicolecalciferolo.

Una volta attiva la vitamina D, sotto forma di 1,25 (OH)₂ D è in grado di interagire con il recettore nucleare VDR (vitamin D receptor), andando a indurre modificazioni e attivando effetti

di tipo classico (controllo del metabolismo osseo attraverso un'azione diretta su reni, intestino, paratormone, calcitonina e IGF1) ed effetti di tipo non classico detti effetti pleiotropici, ossia a livello di: endotelio vascolare, muscolo liscio, cardiomiociti, sistema immunitario, muscolo scheletrico, tessuto adiposo, metabolismo, pelle, sistema cardiovascolare e riproduttivo, funzioni neuro-cognitive e modulazione della proliferazione cellulare (Jensen SS et al 2001, Santoro D. et al 2015).

Vitamina D e sistema immunitario

Tutte le cellule immunitarie esprimono il recettore VDR, in particolare le cellule APC (cellule presentanti l'antigene), le quali sono in grado di produrre 1,25 (OH) 2D3 attraverso lo stesso enzima espresso a livello renale.

La vitamina D esercita la sua azione sul sistema immunitario innato così come sul sistema immunitario acquisito, anche se con effetti opposti.

Per quanto riguarda l'immunità innata, la vitamina D e i suoi metaboliti stimolano la differenziazione dei macrofagi e una dieta carente di vitamina D3 mostra una compromissione di IL-6, TNF e IL-1 compromettendo l'attività antimicrobica (Kankova M. et al 1991), viceversa stimoli infettivi che mediano l'espressione dei Toll Like Receptor sulla superficie dei macrofagi vanno a stimolare l'espressione del recettore VDR.

Viceversa, a livello dell'immunità acquisita l'1,25 (OH) 2D3 diminuisce l'attività delle cellule Th1 e Th17, e up-regola le cellule T regolatorie (T-regs) inibendo la produzione di citochine (Guillot X. Et al 2020).

Vitamina D e rinite allergica

La vitamina D riveste un importante ruolo nella regolazione del sistema immunitario modulando il rapporto tra linfociti Th1 e Th2 migliorando lo sviluppo delle cellule Th2 e facilitando l'induzione di cellule T regolatorie (Foxp3+) attraverso la soppressione della differenziazione, della bio-attività e della trascrizione delle cellule Th17 (Bukhari A et al 2020).

Studi recenti indicano che le cellule Th17 e T-reg sono importanti durante il decorso di patologie a carico del sistema immunitario e dell'apparato respiratorio (Osguthorpe JD. 2013); sulla base di questi dati, in questi ultimi anni diversi autori hanno ipotizzato una possibile relazione tra questa vitamina e diverse patologie, tra cui la rinite allergica.

Nei soggetti affetti da questa patologia, è stata dimostrata una riduzione significativa dei livelli di questa vitamina; in particolare una revisione sistematica della letteratura (Stokes P 2016), ha analizzato sette articoli (quattro studi prospettici e tre retrospettivi), per un totale di 539 pazienti, arrivando a concludere che livelli di Vitamina D significativamente più bassi erano presenti nei pazienti con rinite allergica rispetto ai controlli sani e spesso associati a un aumento del grado di infiammazione (aumento IgE totali e conta degli eosinofili).

MATERIALI E METODI

L'analisi della letteratura per l'elaborazione della revisione sistematica, è stata condotta nelle banche dati di Pubmed e Medline utilizzando criteri di revisione sulla base delle linee guida PRISMA statement redatte dall' Ottawa Hospital Research Institute per la revisione delle systematic review con ultimo aggiornamento avvenuto nel 2015 (Moher D. et al 2015), linee guida CONSORT (Schulz F. et al 2010) per la valutazione degli studi RCT e linee guida STROBE (©ISPM -University of Bern 2009) per la valutazione dei restanti studi.

Obiettivo di questa revisione è la valutazione dell'integrazione con Vitamina D3 come terapia adiuvante nella cura della rinite allergica e nella riduzione dei sintomi associati, quali: rinorrea, prurito nasale, starnuti, congestione nasale, ostruzione nasale, iposmia, prurito oculare e arrossamento, lacrimazione ed edema palpebrale. I criteri d'inclusione adottati sono stati: soggetti affetti da infezione da rinite allergica in trattamento adiuvante con Vitamina D, studi clinici prospettici o retrospettivi, revisioni e revisioni sistematiche, età ≥ 19 anni e articoli reperibili in full text; tutti gli articoli che non rispondevano a tali caratteristiche sono stati esclusi.

La presente ricerca bibliografica, ha considerato i dati reperibili sul motore di ricerca di Pubmed-Medline utilizzando come parole chiave: Vitamin D, allergic rhinitis, con i seguenti criteri di ricerca: ("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) AND ("rhinitis, allergic"[MeSH Terms] OR ("rhinitis"[All Fields] AND "allergic"[All Fields]) OR "allergic rhinitis"[All Fields] OR ("allergic"[All Fields] AND "rhinitis"[All Fields]))

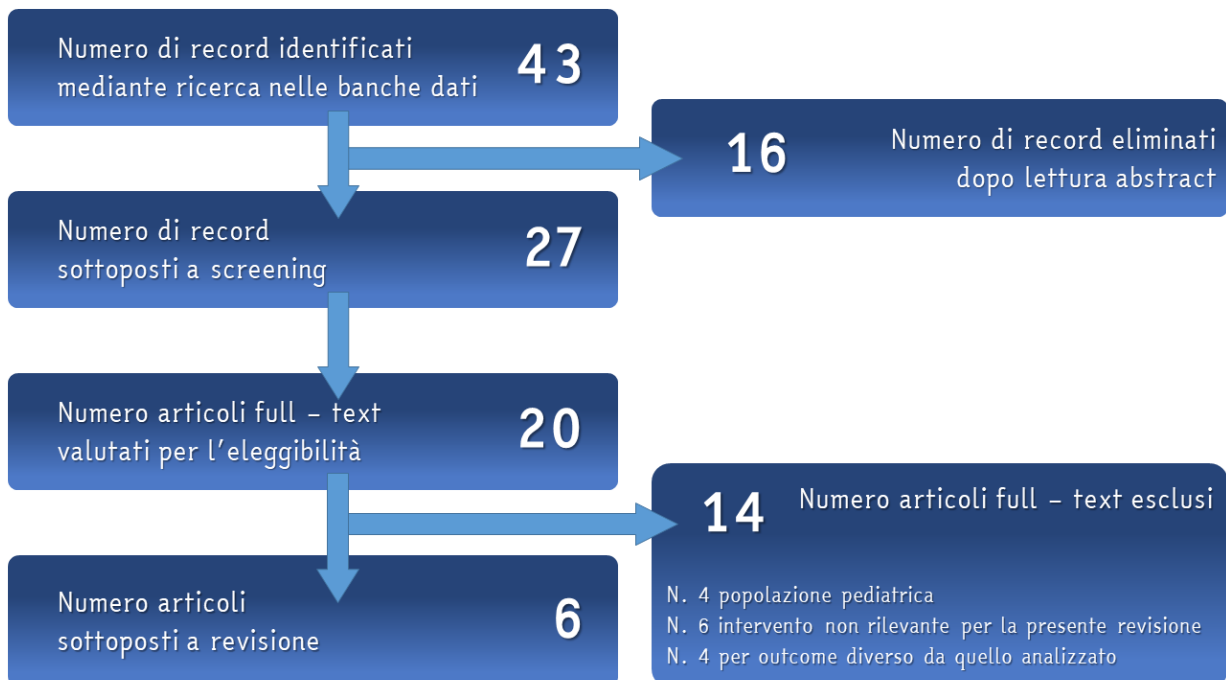


Figura 1: Diagramma di flusso revisione sistematica (PRISMA guidelines)

Tutti gli articoli sono stati letti in modo indipendente da due ricercatori, al fine di identificarne e analizzarne le caratteristiche. Sono emersi inizialmente 43 risultati iniziali, successivamente dopo valutazione degli abstract ne sono stati selezionati 27 e in seguito a lettura del full-text 14 articoli non sono risultati eleggibili per la presente revisione poiché: consideravano pazienti pediatrici (4), l'intervento non è stato ritenuto rilevante in quanto diverso da quello considerato (6) e come ultima analisi alcuni studi presentavano outcome diversi da quelli stabiliti (4).

Sulla base della ricerca effettuata, 6 articoli sono stati ritenuti eleggibili (Fig. 1).

RISULTATI

La presente revisione della letteratura ha analizzato un totale di 6 articoli reperibili in letteratura nella banca dati di Pubmed-Medline distinti in 3 studi RCT e 3 Trial Clinici. Al fine di evitare possibili bias o fattori di confondimento, i diversi tipi di studi sono stati raggruppati in base alla tipologia e alla forza dell'evidenza dimostrata; in particolar modo sono stati suddivisi gli studi che presentavano un confronto tra gruppo di studio e gruppo di controllo (studi RCT) e studi che si limitavano alla sola sperimentazione clinica sulla somministrazione di Vitamina D e valutazione dell'effetto terapeutico. Di conseguenza gli studi RCT, avendo la possibilità di confrontare il gruppo di trattamento con un gruppo di controllo, presenteranno una valenza maggiore nel risultato di questa revisione sistematica.

I tre studi RCT analizzati hanno dimostrato un ruolo significativo della somministrazione di Vitamina D3 come terapia adiuvante alla "classica" terapia della rinite allergica.

Nel primo studio analizzato (Gong W. et al 2014) gli autori hanno potuto dimostrare attraverso l'ausilio del questionario Total Nasal Symptom Score (TNSS) che l'instillazione nasale di 300.000 u.i di Vitamina D3 per un periodo di 7 giorni era in grado di ridurre in modo significativo la sintomatologia associata, quale: prurito nasale, starnuti, secrezione nasale e congestione nasale; bisogna però segnalare che gli autori non hanno fornito dati aggiuntivi in merito. Il secondo articolo analizzato (Mehdi B. et al 2019), condotto attraverso un RCT in doppio cieco, dove sia il gruppo di studio che quello di controllo erano composti da 35 soggetti con rinite allergica e deficit di 25-OH Vitamina D; in questo trial, per un periodo di 8 settimane, il gruppo di studio riceveva Cetirizina 10mg giornaliera e Vitamina D3 50.000 u.i settimanali, mentre il gruppo di controllo solo Cetirizina. Gli autori di tale studio hanno potuto dimostrare un aumento dei livelli ematici di 25-OH Vitamina D nel gruppo di trattamento con livelli iniziali pari a 14 ng/ml e aumentati dopo 8 settimane a 24,08 ng/ml, mentre nel gruppo di controllo i livelli rimanevano inalterati (14,67ng/ml vs 15,06 ng/ml); una riduzione significativa di sintomi associati, quali: rinorrea, prurito nasale, starnuti, ostruzione nasale, iposmia, prurito oculare, arrossamento oculare ed edema palpebrale è stata dimostrata nel gruppo di trattamento attraverso una valutazione con questionario ad inizio studio, dopo 4 settimane e dopo 8 settimane.

L'ultimo studio RCT analizzato (Modh D. et al 2014), ha valutato la somministrazione di Vitamina D3 1000 u.i/gg. per un periodo di trattamento di 21 giorni in aggiunta al trattamento con Fexofenadina (pazienti con punteggio TNSS \leq 10) o Fluticasone spray nasale (pazienti con

punteggio TNSS ≥ 11) in un gruppo di studio composto da 21 soggetti affetti da rinite allergica; il gruppo di controllo era composto sempre dallo stesso numero di soggetti e riceveva la medesima terapia, ma senza la Vitamina D3. Ad inizio studio sono stati valutati i livelli di 25-OH Vitamina D e i sintomi associati mediante questionario TNSS (Total Nasal Symptom Score) e dopo 21 giorni sono stati rivalutati tali parametri, dimostrando un aumento dei livelli di 25-OH Vitamina D nel gruppo di studio con valori pre-trattamento pari a 18,03 ng/ml \pm 5,61 e post trattamento pari a 28,92 \pm 6,21 e un miglioramento dello score TNSS maggiore nei pazienti trattati con Vitamina D3. (in tabella I vengono riassunti i dati degli studi RCT analizzati).

Sono stati analizzati successivamente 3 Trial clinici, volti alla valutazione degli effetti della somministrazione di Vitamina D3 in aggiunta alla terapia "standard" della rinite allergica; tutti i trial analizzati comprendevano un unico gruppo di studio senza gruppo di controllo (in tabella II vengono riassunti i dati dei trial clinici analizzati).

Nel primo studio clinico (Ariano R. 2015) è stata valutata l'efficacia di un integratore a base di quercitina 150 mg, Vitamina D3 200 u.i ed estratto secco di perilla 80 mg (Lertal®) somministrato due volte/die per la durata di un mese di trattamento come terapia adiuvante nella cura della rinite allergica. Sono stati arruolati in questo trial clinico 23 adulti (16 donne e 7 uomini) con diagnosi di rinite allergica e i risultati di tale studio sono stati valutati attraverso questionario Total Symptoms Score (TSS), mostrando una riduzione della sintomatologia nel 72% donne e nel 68% uomini (starnuto -69%, rinorrea -72%, ostruzione nasale -72%, prurito oculare -64%, lacrimazione -74%, congestione nasale -80%) e una riduzione del consumo di farmaci antiallergici pari a: -76% donne e -67% uomini.

Un altro trial clinico analizzato (Abdelkarim Y. et al 2016) ha arruolato 57 pazienti con diagnosi di rinite allergica e carenza di 25-OH Vitamina D3 ai quali oltre al trattamento farmacologico "standard" per la cura della patologia veniva associata Vitamina D3 1000 u.i/die per 30 giorni; al termine del trattamento i sintomi associati riferiti inizialmente dai soggetti in studio venivano rivalutati, con risultato: diminuzione dei disturbi olfattivi (75,4%), riduzione della cefalea (22,8%), riduzione ostruzione nasale (21,1%), riduzione della secrezione nasale (7%). Gli autori hanno concluso che la somministrazione di Vitamina D3 ha migliorato l'efficacia del trattamento standard principalmente nella riduzione dell'anosmia e di disturbi olfattivi.

L'ultimo trial clinico valutato (Zhi-JianY. Et al 2017) appare di particolare interesse, poiché ha valutato la somministrazione di Vitamina D3 2000 u.i/die in aggiunta all'immunoterapia specifica (SIT) per un periodo di 6 mesi con l'obiettivo di migliorare la risposta dei linfociti TH2 e l'efficacia della SIT.

In questo studio è stato dimostrato, attraverso valutazione di campioni biologici ed esami ematici effettuati su un campione di 80 pazienti affetti da rinite allergica, che la Vitamina D3 è in grado di migliorare l'efficacia della SIT agendo sul cluster cellulare miR-19a nelle cellule B periferiche, regolando l'espressione di IL-10.

AUTORE		
Gong W. et al 2014	Mehdi B. et al 2019	Datt M. et al 2014
TIPOLOGIA DELLO STUDIO		
RCT singolo cieco	RCT in doppio cieco	RCT
CAMPIONE		
Gruppo di studio (30 soggetti con rinite allergica) Gruppo di controllo (30 soggetti con deviazione del setto nasale)	Gruppo di studio (35 soggetti con rinite allergica e deficit di 25-OH Vitamina D) Gruppo di controllo (35 soggetti con rinite allergica e deficit di 25-OH Vitamina D)	Gruppo di studio (21 soggetti con rinite allergica) Gruppo di controllo (35 soggetti con rinite allergica)
TRATTAMENTO GRUPPO DI STUDIO		
300.000 u.i di Vitamina D3 mediante instillazione nasale	Cetirizina 10mg Vitamina D3 50.000 u.i settimanali Trattamento di 8 settimane	Fexofenadina (pazienti con punteggio TNSS ≤ 10), Fluticasone spray nasale (pazienti con punteggio TNSS ≥ 11) Vitamina D3 1000 u.i al giorno Durata trattamento 21gg.
TRATTAMENTO GRUPPO DI CONTROLLO		
Placebo	Cetirizina 10mg Placebo Trattamento di 8 settimane	Fexofenadina (pazienti con punteggio TNSS ≤ 10) Fluticasone spray nasale (pazienti con punteggio TNSS ≥ 11)
RISULTATI		
Aumento dei livelli ematici di 25-OH Vitamina D. Vitamina D3 ben assorbita attraverso la mucosa nasale con riduzione dei sintomi associati nel gruppo di studio quali: prurito nasale, starnuti, secrezione nasale e congestione. Valutazione della riduzione dei sintomi attraverso Total Nasal Symptom Score (TNSS).	Aumento dei livelli ematici di 25-OH Vitamina D. Riduzione dei sintomi associati nel gruppo di studio rispetto ai controlli (rinorrea, prurito nasale, starnuti, ostruzione nasale, iposmia, prurito oculare, arrossamento oculare ed edema palpebrale) Valutazione livelli ematici di 25-OH Vitamina D dopo 8 settimane. Valutazione riduzione della sintomatologia associata dopo 4 e 8 settimane attraverso questionario valutazione score sintomi.	Aumento dei livelli ematici di 25-OH Vitamina D. Miglioramento della sintomatologia associata nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo con maggiore riduzione del punteggio TNSS.

Tabella 1: Riassunto dei risultati degli studi RCT riferibili alla valutazione dell'integrazione con Vitamina D3 come terapia adiuvante nella cura della rinite allergica e nella riduzione dei sintomi associati.

AUTORE		
Ariano R. 2015	Abdelkarim Y. et al 2016	Zhi-Jian Y. et al 2017
TIPOLOGIA DELLO STUDIO		
Clinical trial	Clinical trial	Clinical trial
CAMPIONE		
23 soggetti (16 donne e 7 uomini con diagnosi di rinite allergica)	57 soggetti con diagnosi di rinite allergica e carenza di 25-Oh Vitamina D	80 soggetti con diagnosi di rinite allergica in cura con SIT (immuno-terapia specifica)
TRATTAMENTO		
Integratore (Lertal®) a base di Quercitina 150mg, Vita-mina D3 200 u.i, Perillae. S 80mg.) come adiuvante alla terapia prescritta per la cura della rinite allergica.	Vitamina D3 1000 u.i al giorno per 30 giorni in aggiunta alla terapia farmacologica prescritta per la cura della rinite allergica.	SIT a dosi crescenti sino a mantenimento 100.000u.i settimanali Vitamina D3 2000 u.i giornaliera
RISULTATI		
Valutazione iniziale e dopo 30 giorni di trattamento attraverso Total Symptoms Score (TSS). - Riduzione della sintomatologia: 72% donne / 68% uomini -riduzione consumo di farmaci anti-allergici: -76% donne / -67% uomini	Riduzione dei sintomi associati con valutazione attraverso Visual Analogue Scale (VAS). Anosmia (-75,4%), cefalea (-22,8%), ostruzione nasale (-21,1%) secrezione nasale (-7%)	Attraverso valutazione di campioni biologici ed esami ematici la Vitamina D3 è in grado di migliorare l'efficacia della SIT agendo sul cluster cellulare miR-19a nelle cellule B periferiche, regolando l'espressione di IL-10

Tabella 2: Riassunto dei risultati dei clinical trial analizzati riferibili alla valutazione dell'integrazione con Vitamina D3 come terapia adiuvante nella cura della rinite allergica e nella riduzione dei sintomi associati

DISCUSSIONE

Dall'analisi degli articoli è emerso che livelli ematici di 25-OH Vitamina D possono influire sull'evoluzione della rinite allergica e, che l'integrazione di Vitamina D3 come terapia adiuvante alla terapia medica "standard" e all'immunoterapia specifica (SIT) è in grado di migliorare la sintomatologia associata e modulare positivamente il sistema immunitario.

Due studi RCT, analizzati nella presente revisione, (Mehdi B. et al 2019; Modh D. et al 2014) non solo hanno dimostrato che deficit di vitamina D sono maggiormente presenti nei pazienti affetti da rinite allergica, ma che un'adeguata supplementazione ha indotto una riduzione della sintomatologia associata (rinorrea, prurito nasale, starnuti, ostruzione nasale, iposmia, prurito oculare, arrossamento oculare ed edema palpebrale).

In riferimento ai livelli ematici di 25-OH Vitamina D, una recente revisione (Stokes P. 2016) ha analizzato sette articoli (quattro studi prospettici e tre retrospettivi), per un totale di 539 pazienti, concludendo che livelli di Vitamina D significativamente più bassi erano presenti nei pazienti con rinite allergica associata a fenotipi polipoidi rispetto ai controlli sani e, inoltre bassi livelli di Vitamina D erano spesso associati a un aumento del grado di infiammazione (aumento IgE totali e conta degli eosinofili).

Inoltre, nello studio di Mehdi B. et al, gli autori hanno ipotizzato che la Vitamina D agirebbe diminuendo il grado di infiammazione, inducendo la proliferazione di cellule T, FoxP3+ e linfociti TH17 con una maggiore bioattività e arrivando a conclusione che l'associazione di Vitamina D3 a farmaci antistaminici come la Cetirizina potrebbe rappresentare una valida strategia terapeutica per la cura della rinite allergica.

Gli autori del secondo studio (Modh D. et al 2014), analogamente sono arrivati a conclusione che i livelli ematici di 25-OH Vitamina D3 sono strettamente correlati con la Rinite Allergica e che la supplementazione con tale vitamina incide positivamente sul decorso clinico; affermano inoltre che sono però necessari studi clinici di maggiori dimensioni a conferma dei risultati ottenuti.

Una riduzione della sintomatologia clinica è stata valutata anche attraverso una diversa modalità di somministrazione, ovvero l'instillazione nasale di Vitamina D3, dimostrando anche in questo caso effetti positivi su tale patologia; secondo gli autori (Gong W. et al 2014) essendo assorbita in modo ottimale dalla mucosa nasale potrebbe rappresentare una strategia preventiva e/o terapeutica nella cura di tale patologia.

I tre trial clinici valutati hanno mostrato risultati paragonabili a quelli degli studi RCT analizzati, ma in particolare in uno di questi tre studi (Ariano R. 2015) è stata raggiunta una riduzione della sintomatologia clinica (questionario TNSS) attraverso una combinazione di Vitamina D3 e sostanze fitoterapiche; essendo l'unico studio che ha valutato tale associazione, ad oggi non è possibile dimostrare se prodotti fitoterapici come quercitina o estratto secco di perilla potrebbero agire positivamente sui sintomi clinici della rinite allergica

In un altro studio (Zhi-Jian Y. et al 2017), in cui la Vitamina D3 veniva associata all'immunoterapia specifica (SIT), il risultato è stato un miglioramento dell'efficacia della SIT agendo sul cluster cellulare miR-19a nelle cellule B periferiche, regolando l'espressione di IL-10; purtroppo in letteratura non è stato possibile reperire ulteriori studi a conferma di tali risultati.

Come già indicato da Modh D. et al, sarebbero necessari trial clinici volti ad arruolare un campione di pazienti maggiore, poiché tutti gli studi analizzati presentano campioni alquanto limitati di soggetti in studio e questo potrebbe rappresentare un limite a tutti gli studi analizzati in questa ricerca.

Una revisione sistematica di recente pubblicazione (Tareke A. 2020), non ritenuta idonea per la nostra ricerca poiché includeva un campione pediatrico, ha valutato sei studi coinvolgendo un totale di 2898 soggetti (1461 gruppo sperimentale e 1437 gruppo di controllo) dimostrando che c'era una relazione inversa non significativa tra l'assunzione di vitamina D durante la gravidanza e l'insorgenza di patologie respiratorie nei nati (RR = 0,89, IC 95% 0,69-1,15, I²=46% P=0,37), concludendo che attualmente, non ci sono prove per promuovere l'integrazione di vitamina D in gravidanza per la riduzione di patologie respiratorie in età infantile e che sarebbero necessari ulteriori trial clinici.

Al contrario, sempre valutando un campione pediatrico, uno studio RCT (Upadhyay P. & Rakhi J. 2017) ha dimostrato che l'integrazione di Vitamina D3 400-800 UI per 21 giorni di trattamento era in grado di ridurre la sintomatologia associata (valutazione con punteggio TNSS) rispetto al gruppo di controllo.

Tutti gli studi analizzati, hanno mostrato valide metodologie di ricerca, descritte in modo accurato all'interno dei singoli articoli, includendo criteri di valutazione ben definiti (questionari validati come ad esempio il TNSS o TSS, ed esami ematici specifici).

Purtroppo in letteratura non è stato possibile reperire articoli in cui erano presenti dosaggi di Vitamina D3 analoghi tra i vari trial clinici determinando così un possibile limite alla nostra revisione dal momento che il dosaggio terapeutico di questo nutriente potrebbe incidere notevolmente sulla riduzione della sintomatologia clinica riferita dal singolo paziente e inoltre, l'associazione di diversi dosaggi di Vitamina D3 a trattamenti terapeutici eterogenei potrebbe risultare un possibile fattore di confondimento relativamente ai risultati ottenuti.

Sulla base dei dati disponibili, non è ancora possibile stabilire un dosaggio per un'eventuale integrazione, ma è comunque possibile affermare che il supplemento di vitamina D3 come terapia adiuvante sia in grado di ridurre la sintomatologia allergica in questa patologia.

CONCLUSIONI

I dati reperiti in letteratura riguardanti la somministrazione di Vitamina D3 come terapia adiuvante nella cura della rinite allergica e della sintomatologia associata hanno mostrato risultati incoraggianti a dimostrazione che l'integrazione di questa vitamina potrà ricoprire un ruolo di primaria importanza nella cura di questa patologia. Ci auguriamo che in un prossimo futuro possano essere prodotti ulteriori trial clinici a sostegno dei risultati positivi dimostrati dagli studi analizzati e descritti in questa revisione con un numero maggiore di soggetti arruolati e con protocolli di trattamento condivisi, in modo da poter stabilire un dosaggio terapeutico adeguato per sopperire alla carenza cronica di 25-OH Vitamina D presente in un numero crescente di soggetti affetti da rinite allergica.

Riferimenti bibliografici

- [1] Abdelkarim Y., Al-Baras A., Hussien E. et al (2016). Effect of Vitamin-D Supplement in Patients Diagnosed as Chronic Rhinosinusitis with Vitamin-D Deficiency. *International Journal of Otorhinolaryngology* Volume 2, Issue 1, March, Pages: 1-4
- [2] Ariano R. (2015) Efficacy of a novel food supplement in the relief of the signs and symptoms of seasonal allergic rhinitis and in the reduction of the consumption of anti-allergic drugs. *Acta Biomed*; Vol. 86, N. 1: 53-58
- [3] Bousquet P, Demoly P, Devillier P, et al (2013) Impact of allergic rhinitis symptoms on quality of life in primary care. *Int Arch Allergy Immunol*, 160:393-400. 10.1159/000342991
- [4] Bukhari A., Felebam M., Halem (2020) 12(8): e9762. DOI 10.7759/cureus.9762
- [5] Caprio M, Infante M, Calanchini M (2016) Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord* (2017) 22:27-41. DOI 10.1007/s40519-016-0312-6
- [6] Gong W., Feng Y, Yan P. et al (2014). Effect of nasal instillation of vitamin D3 on patient with allergic rhinitis symptoms. *Jul*; 28(14):1031-3. PMID: 25330636
- [7] Guillot X., Semerano L., Saldenber-Kermanac'h N. et Al. (2020) Vitamin and inflammation *Joint Bone Spine* 77 552-557. doi:10.1016/j.jbspin.2010.09.018
- [8] Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U., et al (2013) Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* , 131:412-420. 10.1016/j.jaci.2012.10.056
- [9] Jensen SS, Madsen MW, Lukas J., et al. (2001) Inhibitory effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) on the G(1)-S phase-controlling machinery. *Mol Endocrinol* 15:1370-1380. doi:10.1210/mend.15.8.0673 *Eat Weight Disord* (2017) 22:27-41 37 123
- [10] Kankova M, Luini W, Pedrazzoni M, et al (1991) Impairment of cytokine production in mice fed a vitamin D3-deficient diet. *Immunology* 73:466-471

- [11] Mehdi B., Mohammadreza S., Freshteh E. et al (2019) Therapeutic effect of vitamin D supplementation on allergic rhinitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 276:2797–2801
- [12] Modh D, Katarkar A, Thakkar B, et al (2014). Role of vitamin D supplementation in allergic rhinitis. *Indian J Allergy Asthma Immunol*;28:35-9
- [13] Moher D., Liberati A, Tetzlaff J. (2015) Linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi: il PRISMA Statement. *Evidence Volume 7 Issue 6* e1000114
- [14] Osguthorpe JD. (2013) Pathophysiology of and potential new therapies for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*; 3:384-92.
- [15] Santoro D, Sebekova K, Teta D., (2015) Extraskelatal Functions of Vitamin D. *Biomed Res Int*. doi:10.1155/2015/ 294719
- [16] Schulz F., Moher D., Altman G. (2010) CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>
- [17] Seidman M, Gurgel RK, Lin SY, et al. (2015) Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 152:S1-43.
- [18] Settupane R, Schwindt C. (2013) Allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.*, 27:S52-55. 10.2500/ajra.2013.27.3928
- [19] Stokes P. (2016) The Relationship between Serum Vitamin D and Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review. *American Journal of Rhinology and Allergy* 30(1):23-28 DOI: 10.2500/ajra.2016.30.4267
- [20] STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies. (2009) ©ISPM -University of Bern
- [21] Tareke A., Hadgu A., Ayana A. (2020). Prenatal vitamin D supplementation and child respiratory health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World Allergy Organ J* Nov 21;13(12):100486
- [22] Upadhyay P., Rakhi J. (2017). The Effect of Vitamin D Supplementation on Children with Allergic Rhinitis. *Pediatric Oncall Journal*. Volume 14, Issue 3 View Pages: 56-59
- [23] Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF (1990) An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr* 51:1075–1081
- [24] Zhi-Jian Y. Lu Z., Xiang-Qian L. (2017). Vitamin D3 inhibits micro RNA 17-92 to promote specific immunotherapy in allergic rhinitis. *Scientific Reports* 7: 546