



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09-10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



ABSTRACT

Background Sulla base di recenti scoperte, abbiamo ipotizzato l'esistenza dell'asse polmonare, cardiaco e renale come principale via per la progressione della malattia COVID-19.

Metodi: Riportiamo qui di seguito uno studio osservazionale condotto da un team di ricercatori e medici del 118-Pronto Soccorso e Pronto Soccorso dell'SG Moscati di Taranto City in Italia. Lo studio è stato condotto su una totalità di 185 partecipanti che sono stati divisi in tre gruppi. Il gruppo di studio comprendeva pazienti affetti da COVID-19 (PP n = 80), il primo gruppo di controllo comprendeva pazienti con diverse patologie (non-COVID-19 nnp n = 62) dell'ospedale SG Moscati e il secondo gruppo di controllo comprendeva individui sani (nnh n = 43). Il nucleo dello studio attuale è stato focalizzato sulla valutazione del livello di vitamina D (siero 25(OH) concentrazione D), IL-6, e il filtrato glomerulare renale (eGFR) nella malattia COVID-19 e non-COVID-19 pazienti in entrambi i gruppi.



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy



ABSTRACT

Risultati: È stato osservato che la maggior parte dei pazienti infetti da COVID-19 hanno mostrato un coinvolgimento multi-organo progressivo, soprattutto per quanto riguarda il polmone, il rene e il cuore. La maggior parte dei pazienti affetti da COVID-19 presentava comorbidità preesistenti che includono disturbi cardiovascolari, respiratori e renali accompagnati da un livello gravemente basso di vitamina D, un livello estremamente elevato di IL-6 e un basso tasso di filtrazione glomerulare (eGFR). I danni complessivi significativi esercitati dalle risposte immunomediate sotto l'iper-espressione di citochine pro-infiammatorie e interleuchine, come l'IL-6, possono essere facilitati da un livello ridotto di vitamina D o dal processo di invecchiamento. La ridotta presenza di vitamina D è stata spesso riscontrata insieme a una ridotta funzionalità dell'attività renale, come rivelato dal basso eGFR, ed entrambi sono stati visti come concomitanti con un aumento del rischio di mortalità nei pazienti con disturbi polmonari e insufficienza cardiaca (HF), se è mostrato alla linea di base o si sviluppa durante la manifestazione di COVID-19.

Conclusioni: Qui vogliamo spiegare come un basso livello di vitamina D e l'età avanzata può essere indicativo di peggioramento sistemico nei pazienti con COVID-19, con l'obiettivo di fornire un contesto più ampio in cui visualizzare un approccio terapeutico migliore.

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09-10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy



INTRODUZIONE

Noi in questo studio osservazionale [1] abbiamo ipotizzato l'esistenza dell'asse polmone, cuore e rene come via principale per la progressione della malattia COVID-19 principalmente sulla base dell'esistenza di marcatori anomali simmetrici, come la vitamina D, l'eGFR e l'IL-6. Il ruolo della vitamina D o pro-ormone D nell'infezione virale è un argomento caldo e di crescente interesse. Dal punto di vista immunologico, l'attenzione si concentra sul coinvolgimento di D nell'intera cascata di risposte dell'ospite all'invasione del virus. Recenti scoperte hanno confermato gli effetti immunomodulatori D e l'induzione dell'autofagia, dell'apoptosi e persino degli effetti antivirali diretti. C'è una notevole variazione nella prevalenza della carenza di vitamina D in tutto il mondo, principalmente a seconda dell'età; in COVID-19, le persone anziane e i pazienti con comorbidità metaboliche erano i più alti con tassi di mortalità ed erano anche quelli con livelli sierici più bassi di 25OHD [2,3,4,5].

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09-10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy



IPOTESI PATOGENETICA SARS-COV-2

Lo studio Seneca ha rivelato una concentrazione media di 25OHD di 10,4 ng/mL in persone anziane di età compresa tra 70 e 75 anni in Spagna. A questo proposito, l'evidenza sperimentale indica che la vitamina D può inibire IL-6, IL-1, IL-17, TNF- α e IFN- γ riducendo l'attivazione della p38 MAP chinasi nei monociti/macrofagi umani (M1 e neutrofili), migliorando l'attività delle cellule T-regolatorie (T-regs), Th2, M2 e IL-10 [5,6,7,8,9]. Pertanto, abbiamo ipotizzato che il meccanismo patogenetico chiave per la crescita di successo di SARS-CoV-2 potrebbe essere facilitato dal basso livello di vitamina D, a causa del suo ruolo di mediatore cruciale della produzione di Ang-II all'interno del meccanismo RAS e ACE2/ACE2r. Tutte le conseguenze delle gravi complicanze tipiche della malattia COVID-19 iniziano attraverso la sotto-regolazione dell'espressione di ACE2 e ACE2r, che è l'ingresso principale per il virus per invadere le cellule, i tessuti, gli organi e i sistemi umani.

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09-10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09-10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



IPOTESI PATOGENETICA SARS-COV-2

Il conseguente elevato accumulo di Ang-II porta ad uno stato iper-infiammatorio incontrollato che si verifica sotto la sovra-espressione di IL-6, una condizione prerogativa verso le scompensi cardiache e renali acute osservate soprattutto nelle persone anziane o nei pazienti con pregresse comorbidità metaboliche. Come è ormai risaputo, gli effetti avversi di Ang-II possono aumentare un accumulo incontrollato di placche di colesterolo lungo i vasi e le cellule epiteliali glomerulari viscerali (podociti) che, a sua volta, aggrava l'ipertensione sistemica e glomerulare, favorendo l'insorgenza di lesioni renali indotte da ischemia, che portano a insufficienza renale o cardiovascolare (Figura 1) [10,11,12].



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09-10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



IPOSTESI PATOGENETICA SARS-COV-2

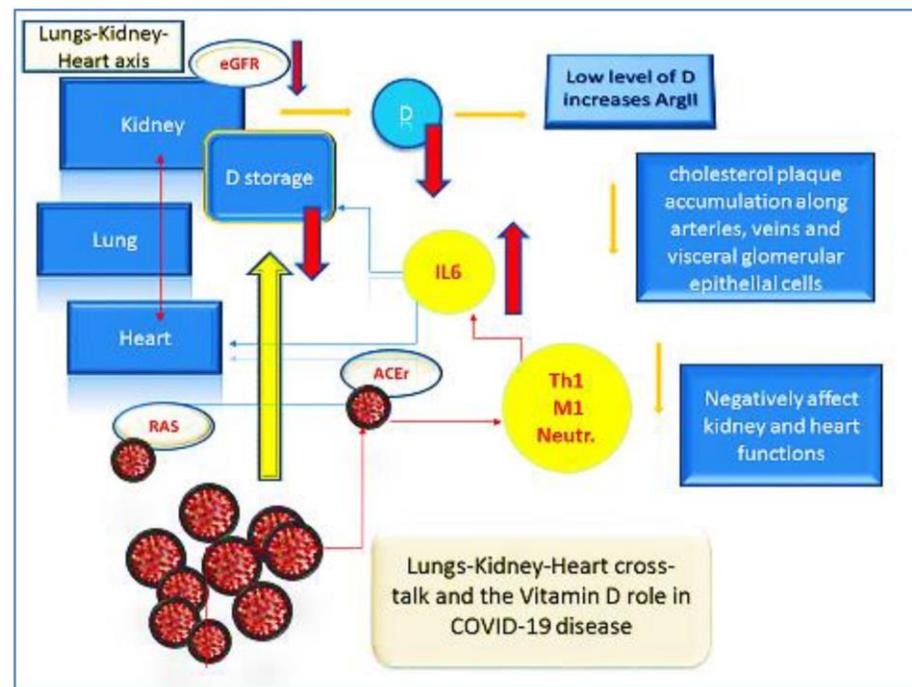


Figura 1. La regolazione dell'equilibrio acido-base; modifica della pressione parziale della concentrazione di anidride carbonica, ossigeno e bicarbonato; e il controllo della pressione sanguigna, l'omeostasi dei fluidi e l'afflusso di sangue sistemico dipendono tutti strettamente dalle attività polmonari renali e cardiache.



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy



IPOTESI PATOGENETICA SARS-COV-2

Figura 1. Il SARS-CoV-2 si diffonde pericolosamente in modo prevalente, a causa del basso livello di vitamina D come mediatore cruciale della produzione di Ang-II all'interno del RAS e del recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2R) e del meccanismo dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2/ACE2r). L'intera sequenza di complicanze correlate al COVID-19 inizia attraverso la sottoregolazione dell'espressione di ACE2r come ingresso principale di SARS-CoV-2. L'elevato accumulo di Ang-II induce risposte iper-infiammatorie incontrollate guidate dallo scenario IL-6 che è stato visto come causa prerogativa di insufficienza cardiaca e renale acuta particolarmente osservata nelle persone anziane o nei pazienti con comorbidità metaboliche preesistenti. L'insieme degli effetti avversi correlati all'Ang-II facilita l'accumulo di placche di colesterolo lungo i vasi e le cellule epiteliali glomerulari viscerali (podociti) che provocano ipertensione sistemica e glomerulare o causano danno renale indotto da ischemia, che si traduce in insufficienza renale e cardiovascolare.

²nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09-10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy



IPOTESI PATOGENETICA SARS-COV-2

Il contributo di Ang-II alla fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca e renale si basa principalmente sulle seguenti osservazioni: (1) Ang-II è prodotto all'interno del miocardio e della corteccia renale, (2) Ang-II è attivato all'interno del cuore ipertrofico in insufficienza e sovraprodotto nei reni ipertrofici e (3) l'inibizione farmacologica di RAS e Ang-II in modelli animali o in pazienti con cuore ipertrofico e rene danneggiato ha mostrato un'elevata efficacia. In questa prospettiva, pochi autori hanno proposto un basso livello di produzione di D nei reni come fattore chiave della modalità super-infiammatoria correlata a COVID-19 e delle insufficienze d'organo [10,11,12,13,14,15].

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09-10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy



DISCUSSIONE RISULTATI

L'arresto completo della sintesi della vitamina D aumenterebbe di conseguenza una reazione incontrollata sull'accumulo di Ang-II che, a sua volta, disperde l'elevata vitalità delle citochine pro-infiammatorie e delle interleuchine, come IL-6, seguita da un'improvvisa regressione della funzionalità dei reni, del cuore e degli assi polmonari (16).

Abbiamo scoperto che la carenza di vitamina D, l'alto livello di IL-6 e il basso livello di eGFR erano altamente indicativi nel tropismo COVID-19, le differenze dei livelli medi di vitamina D, IL-6 ed eGFR ottenute confrontando i tre gruppi erano statisticamente significative. I dati hanno suggerito che la vitamina D era correlata con la tipologia di malattia COVID-19 o altre tipiche malattie di tipo infiammatorio, acute o croniche, poiché è stata espressa dai gruppi PP e NNp, indicando il suo ruolo nell'acuminazione e nella patogenesi di COVID-19 ($p > 0,05$).

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09–10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09-10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



DISCUSSIONE RISULTATI

I valori medi di vitamina D, IL-6 ed eGFR nei gruppi COVID-positivi (PP), COVID-free (NNp) e Gruppo di controllo (NNh), insieme ai rispettivi intervalli di confidenza, sono riportati nella **Tabella 1**. Gli intervalli di confidenza sono stati calcolati con il livello di confidenza del 95%, utilizzando il test *t* di Student, come mostrato nella **Figura 2**. I valori medi di IL-6 nel gruppo di controllo sono normali. Il livello di IL-6 nel gruppo COVID-positivo è nove volte superiore al normale e i pazienti in NNp hanno mostrato un livello di IL-6 estremamente alto, superando il livello normale di diciotto volte. Il livello normale di IL-6 < di 7 pg/mL. I valori medi di IL-6 e i rispettivi intervalli di confidenza sono mostrati nella **Figura 3**. Il valore medio di eGFR nel gruppo di controllo (NNh) era normale, mentre il livello di eGFR in entrambi i gruppi PP e NNp era leggermente inferiore alla norma. Il livello normale di eGFR è >90 ml/min. I valori medi dell'eGFR e i rispettivi intervalli di confidenza sono mostrati nella **Figura 4**.



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09-10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



DISCUSSIONE RISULTATI

Tabella 1. Valori medi di vitamina D, IL-6 ed eGFR per tre gruppi, insieme ai rispettivi intervalli di confidenza con il livello di confidenza del 95%.

	Gruppi	Significare	± δ	Intervallo di confidenza	
Vitamina D (ng/mL)	Pazienti affetti da PP	18.0475	2.639475	15.40802	20.68698
	Nnp	14.49355	1.871572	12.62198	16.36512
	NNh (Integro)	44.0986	6.599012	37.49959	50.69762
IL-6 (pg/m)	Pazienti affetti da PP	64.10633	26.77383	37.3325	90.88016
	Nnp	124.5258	68.18824	56.33757	192.714
	NNh (Integro)	3.023256	0.337694	2.685562	3.36095
eGFR (mL/min)	Pazienti affetti da PP	71.71623	6.263475	65.45276	77.97971
	Nnp	76.79361	68.18824	8.605366	144.9818
	NNh (Integro)	112.9769	4.122511	108.8544	117.0994



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09-10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



DISCUSSIONE RISULTATI

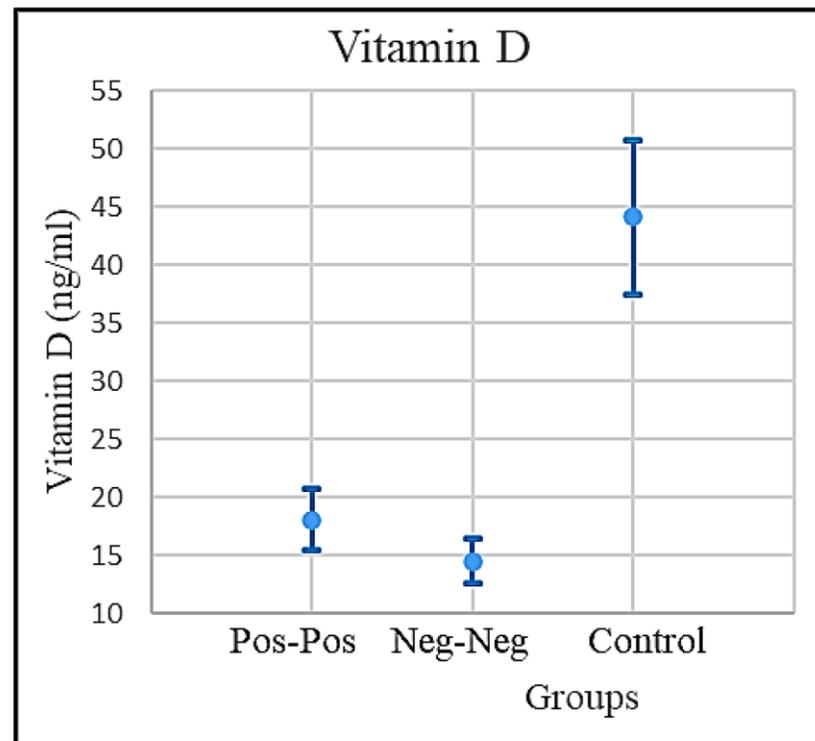


Figura 2. I livelli medi di vitamina D e gli intervalli di confidenza per i pazienti COVID-positivi, COVID-free e i gruppi di controllo.



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy



DISCUSSIONE RISULTATI

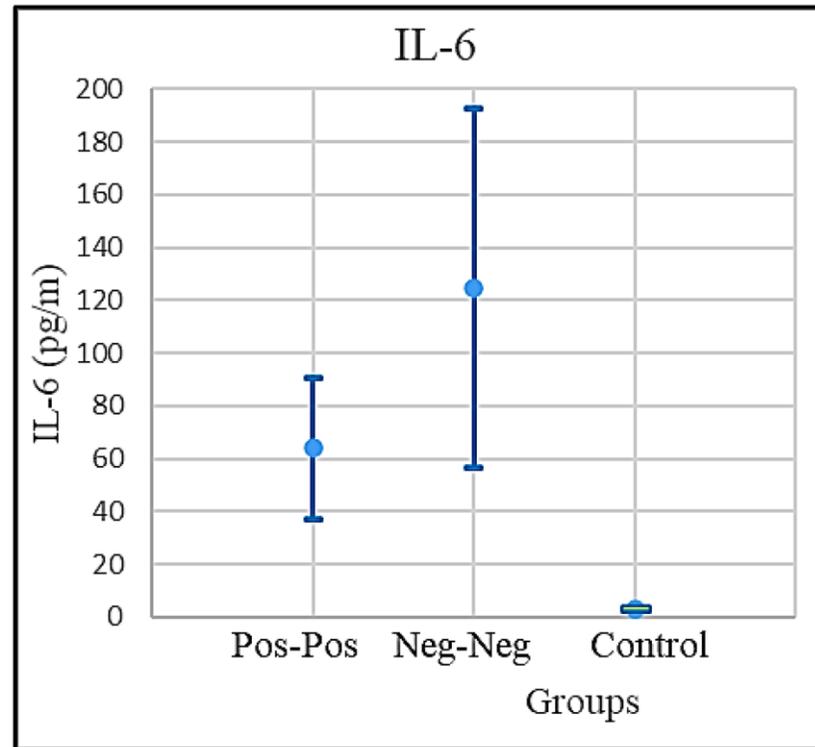


Figura 3. I livelli medi di IL-6 e gli intervalli di confidenza per i pazienti COVID-positivi, COVID-free e i gruppi di controllo.

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09-10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy



DISCUSSIONE RISULTATI

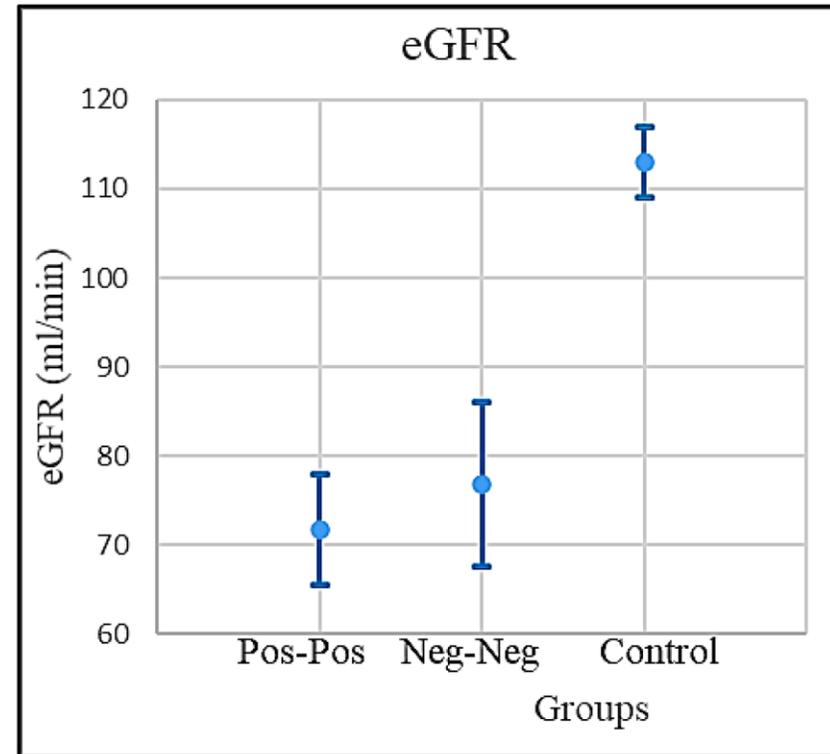


Figura 4. I livelli medi di eGFR e gli intervalli di confidenza per i pazienti COVID-positivi, COVID-free e i gruppi di controllo.

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09-10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE MODO PER CHIARIRE IL CROSS-TALK POLMONE-CUORE-RENE NELLA MALATTIA COVID-19: UNA CONCLUSIONE SCONTATA”

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy



DISCUSSIONE RISULTATI

L'età alla fine gioca un ruolo fondamentale nel mantenere una risposta immunitaria corretta ed equilibrata. I dati hanno mostrato chiaramente che i livelli di vitamina D, eGFR e IL-6 sono inversamente correlati; più l'individuo è anziano, più bassa è la vitamina D e l'eGFR e più alta è l'IL-6 (**Tabella 2, Tabella 3 e Tabella 4**).

Tabella 2. Il test *t* di Student per le differenze dei valori medi di vitamina D nei gruppi PP vs. NNp, PP vs. NNh e PP vs. NNh; le differenze dei livelli medi di vitamina D in tutti e tre i gruppi sono statisticamente significative. Le differenze dei livelli medi di vitamina D in tutti e tre i gruppi sono statisticamente significative.

	Vitamina D (ng/mL)		
	PP	Nnp	NNh
Diff di medie =	3.55	26.05	29.61
Sp =	10.20	15.90	14.92
1/sqrt(np) =	0.17	0.19	0.20
df =	140	121	103
t-cr =	1.98	1.98	1.98
t-score =	2.06	8.67	10.00
Il test è	Significativo	Significativo	Significativo

2nd European Congress on

Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)

November 09–10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy



DISCUSSIONE RISULTATI

Tabella 3. Il test *t* di Student per le differenze dei valori medi di IL-6 nei gruppi PP vs. NNp, PP vs. NNh e NNp vs. NNh. La differenza dei livelli medi di IL-6 nei gruppi NNp COVID-positivi (PP) è statisticamente insignificante, ma la differenza dei valori medi di IL-6 nel gruppo NNh e nei gruppi PP e NNp era statisticamente significativa.

IL-6 (pg/m)			
	PP	Nnp	NNh
Diff di medie =	60.42	61.08	121.50
Sp =	198.93	97.24	206.60
1/sqrt(np) =	0.17	0.19	0.20
df =	140	121	103
t-cr =	1.98	1.98	1.98
t-score =	1.80	3.32	2.96
Il test è	Insignificante	Significativo	Significativo

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09-10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09-10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



DISCUSSIONE RISULTATI

Tabella 4. Il test *t* di Student per le differenze dei valori medi di eGFR nei gruppi PP vs. NNp, PP vs. NNh e NNp vs. NNh. La differenza dei livelli medi di eGFR nei gruppi PP, NNp e NNh è statisticamente insignificante, ma la differenza dei valori medi di eGFR nei gruppi NNh rispetto ai gruppi PP e NNp era statisticamente significativa.

eGFR (mL/min)	PP	Nnp	NNh
Diff di medie =	5.08	41.26	36.18
Sp =	32.27	24.09	29.69
1/sqrt(np) =	0.17	0.19	0.20
df =	140	121	103
t-cr =	1.98	1.98	1.98
t-score =	0.93	9.06	6.14
Il test è	Insignificante	Significativo	Significativo



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy



IPOTESI TERAPEUTICHE

Pertanto, una terapia imminente sosterrrebbe l'uso razionale della vitamina D. Tuttavia, sulla base della nostra esperienza clinica, proponiamo che questo approccio strategico includa un approccio combinato che ci permetta di agire sul sistema immunitario, sul sistema respiratorio e sul sistema nervoso, contribuendo a una migliore respirazione attraverso i centri del tronco encefalico e il nervo frenico. Ad esempio, l'uso di vitamina D, vitamina K ed eritropoietina (EPO) ha dimostrato di modulare la risposta del ventilatore nel locus coeruleus al CO₂ nei ratti, regolando positivamente l'iperpnea indotta dall'ipercapnia [12,17,18,19]. È stato dimostrato che la vitamina D media lo stress ossidativo intracellulare, aumentando la superossido dismutasi 1 e 2 (SOD1-2) (come si vede nel microambiente del cancro ipossico).

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09–10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy



IPOTESI TERAPEUTICHE

La regolazione mediata da EPO del comando respiratorio centrale, che coinvolge entrambe le vie MEK1/2 e PI3K, è stata vista come cruciale per la facilitazione motoria frenica, suggerendo una plasticità spinale nel controllo motorio respiratorio in condizioni prolungate di scarso ossigeno. D'altra parte, la vitamina K non solo permette l'attivazione della D attraverso il meccanismo dell'idrossilazione, ma previene anche la disfunzione mitocondriale cellulare, ripristina la fosforilazione ossidativa e la glicolisi aerobica, e infine supporta il microambiente ipossico di pulizia tipico dei tessuti analizzati nei tumori e nelle necrosi polmonari e cardiovascolari dovute a tromboembolia massiva [12,13,14,18,20,21,22,23,24,25] (Figura 1).

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09–10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09-10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Per riassumere, le funzioni cardiache, polmonari e renali sono strettamente correlate, soprattutto se si vede l'intero quadro dal punto di vista della medicina d'urgenza. La regolazione dell'equilibrio acido-base; modifica della pressione parziale della concentrazione di anidride carbonica, ossigeno e bicarbonato; e il controllo della pressione sanguigna, l'omeostasi dei fluidi e l'afflusso di sangue sistemico dipendono tutti strettamente dalle attività polmonari renali e cardiache. Ne consegue che il grado di gravità del COVID-19 dipenderebbe dall'età e dalle malattie preesistenti, nonché da un consumo eccessivo di vitamina D immagazzinata all'interno dell'organismo in risposta all'invasione di SARS-CoV-2 tramite meccanismo RAS/ACEr. Tenendo presente questo concetto, ne consegue che qualsiasi approccio terapeutico dovrebbe includere un approccio flessibile che preveda l'uso di più agenti, soprattutto in quei soggetti ad alto rischio, come gli anziani e i pazienti con comorbidità metabolico-croniche [17,26,27,28,29,30].



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy



CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Siamo ben consapevoli che sono necessari ulteriori studi con un campione più ampio per confermare l'evidenza diretta dell'effetto della vitamina D sulla malattia COVID-19. In questo lavoro noi nel nostro piccolo abbiamo evidenziato che la carenza di vitamina D è positivamente associata all'aumento dell'IL-6 e alla diminuzione dell'eGFR, specialmente nel gruppo di studio Covid-positivi. Inoltre, questo studio ha soppesato la nostra ipotesi proposta che indica la vitamina D, l'eGFR e l'IL-6 come forti marcatori nella fase di monitoraggio della malattia COVID-19; Nel frattempo, stavano anche significando l'esistenza concreta di un asse rene, cuore e polmone.

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09–10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy



RIFERIMENTI

1. Balzanelli MG, Distratis P, Lazzaro R, Cefalo A, Catucci O, Aityan SK, Dipalma G, Vimercati L, Inchingolo AD, Maggiore ME, Mancini A, Santacroce L, Gesualdo L, Pham VH, Iacobone D, Contaldo M, Serpico R, Scarano A, Lorusso F, Toai TC, Tafuri S, Migliore G, Inchingolo AM, Nguyen KCD, Inchingolo F, Tomassone D, Gargiulo Isacco C. The Vitamin D, IL-6 and the eGFR Markers a Possible Way to Elucidate the Lung-Heart-Kidney Cross-Talk in COVID-19 Disease: A Foregone Conclusion. *Microorganisms*. 2021 Sep 7;9(9):1903. doi: 10.3390/microorganisms9091903. PMID: 34576798; PMCID: PMC8464828.
2. Zhou, Y.-F.; Luo, B.-A.; Qin, L.-L. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia. *Medicine* **2019**, *98*, e17252.
3. Michelle, S.; Maguire, J.L.; Russell, M.L.; Smieja, M.; Walter, S.D.; Loeb, M. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin. Infect. Dis.* **2013**, *57*, 392–397.
4. Gunasekar, P.; Swier, V.J.; Fleegel, J.P.; Boosani, C.; Radwan, M.M.; Agrawal, D.K. Vitamin D and macrophage polarization in epicardial adipose tissue of atherosclerotic swine. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0199411.
5. Balzanelli, G.M.; Distratis, P.; Amatulli, F.; Catucci, O.; Cefalo, A.; Lazzaro, R.; Palazzo, D.; Aityan, K.S.; Dipalma, G.; Inchingolo, F. Clinical features in predicting COVID-19. *Biomed. J. Sci. Tech. Res.* **2020**, *29*, 22921–22926.

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09–10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09–10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



RIFERIMENTI

- Grant, W.; Lahore, H.; McDonnell, S.; Baggerly, C.; French, C.; Aliano, J.; Bhattoa, H. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* **2020**, *12*, 988.
- van der Wielen, R.; de Groot, L.; van Staveren, W.; Löwik, M.; Berg, H.V.D.; Haller, J.; Moreiras, O. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* **1995**, *346*, 207–210.
- Tay, M.Z.; Poh, C.M.; Rénia, L.; Macary, P.A.; Ng, L.F.P. The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* **2020**, *20*, 363–374.
- Jeffery, L.E.; Burke, F.; Mura, M.; Zheng, Y.; Qureshi, O.S.; Hewison, M.; Walker, L.S.K.; Lammas, D.A.; Raza, K.; Sansom, D.M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and il-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J. Immunol.* **2009**, *183*, 5458–5467.
- Dattola, A.; Silvestri, M.; Bennardo, L.; Passante, M.; Scali, E.; Patruno, C.; Nisticò, S.P. Role of vitamins in skin health: A systematic review. *Curr. Nutr. Rep.* **2020**, *9*, 226–235.



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09–10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



RIFERIMENTI

11. Aygun, H. Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2020**, 393, 1157–1160.
12. Yang, Y.; Yang, Q.; Yang, J.; Ma, Y.; Ding, G. Angiotensin II induces cholesterol accumulation and injury in podocytes. *Sci. Rep.* **2017**, 7, 10672.
13. Hunter, C.; Jones, S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat. Immunol.* **2015**, 16, 448–457.
14. Jones, S.A.; Jenkins, B.J. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat. Rev. Immunol.* **2018**, 18, 773–789.
15. Karahan, S.; Katkat, F. Impact of serum 25(OH) vitamin D level on mortality in patients with COVID-19 in Turkey. *J. Nutr. Health Aging* **2020**, 25, 189–196.
16. Gnanaraj, J.; Radhakrishnan, J. Cardio-renal syndrome. *F1000Research* **2016**, 5.



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy



RIFERIMENTI

17. Karahan, S.; Katkat, F. Impact of serum 25(OH) vitamin D level on mortality in patients with COVID-19 in Turkey. *J. Nutr. Health Aging* **2020**, *25*, 189–196.
18. Silva, C.A.; Vicente, M.C.; Tenorio-Lopes, L.; Soliz, J.; Gargaglioni, L.H. Erythropoietin in the Locus coeruleus attenuates the ventilatory response to CO₂ in rats. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **2017**, *236*, 11–18.
19. Bordea, I.; Xhajanka, E.; Candrea, S.; Bran, S.; Onișor, F.; Inchingolo, A.; Malcangi, G.; Pham, V.; Inchingolo, A.; Scarano, A.; et al. Coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic: Future challenges for dental practitioners. *Microorganisms* **2020**, *8*, 1704.
20. Chen, K.-B.; Lin, A.M.-Y.; Chiu, T. Systemic vitamin D3 attenuated oxidative injuries in the locus coeruleus of rat brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2003**, *993*, 313–324.
21. Lisse, T.S. Vitamin D regulation of a SOD1-to-SOD2 antioxidative switch to prevent bone cancer. *Appl. Sci.* **2020**, *10*, 2554.

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09–10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy

2nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09–10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**



RIFERIMENTI

22. Ivanova, D.; Zhelev, Z.; Getsov, P.; Nikolova, B.; Aoki, I.; Higashi, T.; Bakalova, R. Vitamin K: Redox-modulation, prevention of mitochondrial dysfunction and anticancer effect. *Redox Biol.* **2018**, *16*, 352–358.
23. Shioi, A.; Morioka, T.; Shoji, T.; Emoto, M. The inhibitory roles of vitamin K in progression of vascular calcification. *Nutrients* **2020**, *12*, 583.
24. Balzanelli, M.; Distratis, P.; Catucci, O.; Amatulli, F.; Cefalo, A.; Lazzaro, R.; Aityan, K.S.; Dalagni, G.; Nico, A.; De Michele, A.; et al. Clinical and diagnostic findings in COVID-19 patients: An original research from SG Moscati Hospital in Taranto Italy. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* **2021**, *35*.
25. Scarano, A.; Inchingolo, F.; Lorusso, F. Environmental disinfection of a dental clinic during the COVID-19 pandemic: A narrative insight. *BioMed Res. Int.* **2020**, *2020*, 1–15.
26. Basu, R.K.; Wheeler, D.S. Kidney-lung cross-talk and acute kidney injury. *Pediatr. Nephrol.* **2013**, *28*, 2239–2248.



**“LA VITAMINA D, L’IL-6 E I
MARCATORI EGFR. UN POSSIBILE
MODO PER CHIARIRE IL CROSS-
TALK POLMONE-CUORE-RENE
NELLA MALATTIA COVID-19: UNA
CONCLUSIONE SCONTATA”**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinical and research»

Italy



RIFERIMENTI

27. Oishi, Y.; Manabe, I. Organ system crosstalk in cardiometabolic disease in the age of multimorbidity. *Front. Cardiovasc. Med.* **2020**, *7*.
28. Cozzolino, M.; Ketteler, M.; Zehnder, D. The vitamin D system: A crosstalk between the heart and kidney. *Eur. J. Hear. Fail.* **2010**, *12*, 1031–1041.
29. Bellocchio, L.; Bordea, I.; Ballini, A.; Lorusso, F.; Hazballa, D.; Isacco, C.; Malcangi, G.; Inchingolo, A.; Dipalma, G.; Inchingolo, F.; et al. Environmental issues and neurological manifestations associated with COVID-19 pandemic: New aspects of the disease? *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 8049.
30. Srinivasan, M. Taste Dysfunction and Long COVID-19. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2021**, *11*.

²nd European Congress on

**Chemistry and Applied Sciences
(CPD accredited)**

**November 09–10, 2023
Millennium Hotel Paris
Charles De Gaulle, Paris,
France**