

VITAMINA D o Calciferolo: concetti guida

1

Introduzione e metabolismo

La prima descrizione del rachitismo come malattia risale al 17° secolo (1645-50); solo nel 1932 e definitivamente nel 1936 vengono isolate le vitamine D; si deve aspettare il 1959 per la sintesi chimica ed il suo utilizzo nella pratica clinica quotidiana.

La vitamina D si presenta sotto forma di polvere cristallina bianco-giallastra; è solubile in olii (liposolubile); si degrada facilmente alla luce solare (fotosensibile) ed a contatto con ossigeno o acidi.

Il termine vitamina D è utilizzato in modo indifferenziato per le forme D2 e D3. Il colecalciferolo o D3 è sintetizzato dagli strati basali dell'epidermide (partendo dal colesterolo), sotto l'influenza dei raggi UV della luce solare (fonte endogena, corrisponde ad oltre il 50%); peraltro, l'alimentazione apporta D3 di origine animale e D2 (ergocalciferolo) di origine vegetale che non può essere sintetizzata dall'uomo (fonti esogene).

Dopo l'assorbimento duodeno-digiunale, il calciferolo viene rapidamente captato dal fegato e trasformato in 25(OH)D; questa forma a sua volta è trasformata in 1,25(OH)D dal rene, a seconda delle necessità organiche (forma biologicamente attiva). La forma 25(OH)D è la forma più stabile ed è quella che viene abitualmente misurata nel sangue.

La principale sede di deposito organica è il tessuto adiposo (sotto forma di D3) ed il muscolo (sotto forma di 25(OH)D3).

Cenni fisiologici

La vitamina D svolge un ruolo essenziale nella regolazione dell'equilibrio minerale fosfo-calcico e della mineralizzazione dell'osso (1), insieme alla partecipazione di due ormoni ad effetto antagonista: il paratormone (PTH), secreto dalle paratiroidi ad effetto ipercalcemizzante e la calcitonina secreta dalla tiroide ad effetto ipocalcemizzante.

La vitamina D ha due organi bersaglio principali:

-duodeno: la 1,25(OH)D stimola l'aumento dell'assorbimento di calcio e fosforo

-osso: la 1,25(OH)D previene il suo riassorbimento

La vitamina D ha anche molti altri ruoli extrascheletrici (per questo da molti ricercatori è definita un ormone): è necessaria per il buon funzionamento muscolare, regolando la concentrazione del calcio (2); ha molti effetti extraossei su prostata, mammella, colon, pancreas...(3,4); ha un effetto sulla crescita e sulla differenziazione della pelle; ha riconosciuti effetti antineoplastici, riducendo la angiogenesi (5,6) ed immunostimolanti (7); ha un ruolo rilevante nella prevenzione delle malattie cardiovascolari (8) e neurodegenerative cerebrali (9).

Fonti alimentari e Stato di nutrizione

Gli alimenti più ricchi di vitamina D sono i pesci grassi (pesce azzurro, salmone), interiora di pesce (olio di fegato di merluzzo), tuorlo d'uovo, latte e derivati; fra i vegetali le fonti migliori sono le verdure a foglia scura ed i semi di girasole e olio che se ne ricava.

Oggi nei paesi europei si calcola che circa il 30% degli adulti abbia livelli plasmatici deficitari di vitamina D. In particolare il quadro si manifesta nei soggetti anziani oltre i 65 anni; in questa popolazione è determinante l'invecchiamento della pelle che determina una ridotta attivazione della vitamina, insieme alla ridotta esposizione alla luce solare. In Italia la sua carenza di vario grado è endemica per tutte le età.

La carenza di vitamina D provoca rachitismo nel bambino (raro nei paesi occidentali) ed osteopenia/osteoporosi carenziale nell'adulto, dovuto sia ad una diminuita sintesi endogena di vitamina che ad un ridotto apporto

¹ Dott Basilico Mauro Via Val Maira 14 Milano

alimentare. In questi ultimi casi il soggetto ha un aumentato rischio di fratture e radiologicamente le ossa sono trasparenti con possibili fessurazioni.

Un discorso a parte merita il soggetto obeso: di norma il tessuto adiposo è una sede di deposito della vitamina D; nel soggetto obeso si è rilevata una relazione inversa tra grado di obesità e vitamina D plasmatica, predisponendo alla ipovitaminosi (1,10,11).

Oltre alla obesità altri fattori di rischio che predispongono alla sua carenza sono:

- età avanzata
- fumo di sigaretta
- inquinamento
- malattie renali ed epatiche
- farmaci: antiepilettici, corticosteroidi, antivirali...

Al momento la Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha definito normale il livello sierico $>20\mu\text{g/ml}$ (12). La stratificazione dello stato plasmatico della vitamina definisce:

- deficienza: valore $\leq 20\mu\text{g/ml}$
- insufficienza: valore $21-29\mu\text{g/ml}$
- sufficienza: valore $\geq 30\mu\text{g/ml}$
- tossicità: valore $>150\mu\text{g/ml}$

Si discute molto se questi livelli debbano essere oggi rivisti; in particolare è ritenuto inadeguato e troppo alto il livello di $30\mu\text{g/ml}$ per definire il soggetto con insufficienza (13).

Livelli di assunzione raccomandati

Ci sono molti documenti di riferimento ad indirizzo nutrizionale; ne cito solo alcuni:

- ✓ DRI Stati Uniti-Canada (14)
- ✓ WHO/FAO (15)
- ✓ D-A-CH, Germania-Austria-Svizzera (16)
- ✓ NHS Prevention Regno Unito (17)

Per la nostra nazione si deve far riferimento alla ultima edizione dei LARN del 2014 (18) ed alle linee guida più recenti di associazioni italiane ed internazionali (19). Viene data particolare attenzione all'adolescente ove sono particolarmente elevate le necessità di vitamina D; nell'adulto si consiglia di mantenere il livello corretto di 25(OH)D per una integrità anatomico-funzionale dell'osso; a rischio è invece l'età geriatrica ove si deve rallentare la perdita dell'osso, riducendo il rischio di fratture; attenzione deve essere posta anche nel periodo di gravidanza-allattamento, anche se la vitamina D non ha ancora un ruolo definito nello sviluppo fetale ed il livello della vitamina materna non appare in grado di modificare le concentrazioni sieriche del lattante. (12,20).

Il sole, con i suoi raggi UV, ha un ruolo importante nella sintesi endogena di vitamina D; secondo le raccomandazioni correnti, in estate è sufficiente esporre quotidianamente braccia e gambe per 10-15 minuti (evitando le ore di picco); in inverno è necessario esporsi più a lungo (sino a 30 minuti) nelle ore del mezzogiorno. Questo vale in particolare per l'età geriatrica e per soggetti che vivono in una casa di cura.

Ad inizio novembre 2019 anche il Ministero della Sanità Italiano ha pubblicato un aggiornamento in merito alla prescrivibilità della vitamina D (Nota AIFA 96), definendo le popolazioni che hanno diritto alla terapia rimborsata, previa valutazione del livello di vitamina D, secondo un valore soglia universalmente riconosciuto. Le dosi terapeutiche oggi consigliate sono di 600 IU al giorno, oppure 4200 IU settimanali oppure 8000 IU al mese (consigliabile l'uso settimanale o giornaliero, rispetto alle dosi mensili o semestrali).

Infine si deve citare la alimentazione vegetariano-vegana: in quest'ultimo gruppo di soggetti sono consigliate supplementazioni o alimenti fortificati per evitare stati di ipovitaminosi (21).

Bibliografia

- 1) NNR, Nordic Nutrition Recommendation 2012. Integrating nutrition and physical activity. 5[^] ed. Copenhagen: Nordic Council of Ministers,2014

- 2) Ceglia I et al. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Calcif Tissue Int* 2013;92:151
- 3) Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88:491S
- 4) Rosen CJ et al. The non skeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012; 33:456
- 5) Moukayed M et al. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients* 2013;5:3993
- 6) Laffe J et al. Effect of vitamin D and calcium supplementation on cancer incidence in older women. A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317(12):1234
- 7) Wacker M et al. Vitamin D-Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5:111
- 8) Giunta SS et al. The effect of vitamin D status on risk factors for cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:337
- 9) Mayne PE et al. VitaminD in synaptic plasticity, cognitive function and neuropsychiatric illness. *Trends Neurosci* 2019;42(4):293
- 10) Vanlint T, et al: Vitamin D and obesity. *Nutrients* 2013; 5: 949
- 11) Gonzales-Molero I, et al. Hypovitaminosis D and incidence of obesity: a prospective study. *Europ J Clin Nutr* 2013; 67: 680
- 12) WHO, World Health Organization. Prevention and management of osteoporosis. WHO technical report series N° 921, 2003
- 13) Cesareo R. et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). Position Statement: clinical management on Vitamin D deficiency in adults. *Nutrients* 2018;10(5):546
- 14) IOM, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington DC. National Academy Press, 2011
- 15) WHO/FAO, World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition 2nd ed. Geneva: WHO/FAO, 2004
- 16) D-A-CH, German Nutrition Society, Austrian Nutrition Society, Swiss Society for Nutrition research, Swiss Nutrition Association. Reference Values for Nutrient Intake. 1st ed in English, Frankfurt/Main: Umschau Braus GmbH, 2002
- 17) NHS Prevention. Investigation and Treatment of Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Adults. Guidance for prescribers 2018: 1-17 NICE. Vitamin D deficiency in adult-treatment and prevention. NICE Clinical Knowledge Summary. NICE, 2016. cks.nice.uk/vitamin-d-deficiency-in-adults-treatment-and-prevention.
- 18) SINU-LARN. Livelli di Assunzione Raccomandata di Alimenti per la popolazione italiana. IV Ed. Milano: SICS, 2014
- 19) Cesareo R et al. AME and Italian AACE Chapter. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients* 2018 Apr 27; 10(5).
- 20) Moon RJ. et al. Vitamin D, maternal and child health. *Calcif Tissue Int* 2019 [https:// doi.org/10-1007/00223-019-00560](https://doi.org/10.1007/00223-019-00560)
- 21) ADA. Position of American Dietetic Association. Vegetarian diets. *J Am Diet Ass* 2009;109:1266