

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 plasmatica 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/olio di girasole.

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...
- programmi dietetici squilibrati

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 $\leq 20\ \mu\text{g/ml}$
- sufficienza: valore $21-29\ \mu\text{g/ml}$ (nella popolazione generale e negli anziani sani)
- sufficienza: valore $\geq 30\ \mu\text{g/ml}$ (nei pazienti con osteoporosi e nei soggetti a rischio ipovitaminosi)
- tossicità: valore $>150\ \mu\text{g/ml}$

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

Livelli di assunzione raccomandati

Ci sono molti documenti internazionali di riferimento ad indirizzo nutrizionale; per la nostra nazione si deve far riferimento alla ultima edizione dei LARN del 2014 (14) ed alle linee guida redatte dalla Società Italiana della Osteoporosi e delle Malattie del Metabolismo Minerale e dello Scheletro (SIOMMMS)(15). 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 $25(\text{OH})\text{D}$ ($\geq 20-30\ \mu\text{g/ml}$) per una integrità anatomo-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. (12,16).

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; è noto che la capacità della pelle di produrre vitamina D diminuisca di circa il 13% ogni decennio.

La prescrivibilità della vitamina D con il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è definita da regole ministeriali (Nota AIFA 96); è dispensabile a carico di tutta la popolazione adulta (età ≥ 18 anni) per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D in tutte le forme farmaceutiche disponibili.

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).

Recentemente, sono state introdotte in commercio le forme farmaceutiche a film orodispersibili a varie formulazioni; piccole quantità di saliva sono richieste perché questi film si dissolvano in bocca, senza la necessità di assunzione di acqua (17).

Infine si deve citare la alimentazione vegetariano-vegana: in quest'ultimo gruppo di soggetti sono consigliate supplementazioni o alimenti fortificati per evitare stati di plurime ipovitaminosi (18).

Bibliografia

- 1) NNR, Nordic Nutrition Recommendation 2012. Integrating nutrition and physical activity. 5th 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. Vitamin D 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) SINU-LARN. Livelli di Assunzione Raccomandata di Alimenti per la popolazione italiana. IV Ed. Milano: SICS, 2014
- 15) Bertoldo F et al. Definition, Assessment and Management of Vitamin D Inadequacy: suggestions, recommendations and warnings from the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Nutrients* 2022; 14(19):4148. doi: 1033.90/nu14194148.
- 16) 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)
- 17) Radicioni M et al. Comparative bioavailability study of a new vitamin D3 orodispersible film versus a marketed oral solution in healthy volunteers. *Clin Drug Investig* 2022;42(2):151 doi: 10.1007/s40261-021-01113-7
- 18) ADA. Position of American Dietetic Association. Vegetarian diets. *J Am Diet Ass* 2009;109:1266