

SISTEMATIC REVIEW SULLA VITAMINA D: CASI CLINICI, PREVENZIONE E TRATTAMENTO

L. Lauricella, G. Letizia Mauro

*U.O.C. "Riabilitazione" dell'AOUP Paolo Giaccone
di Palermo*

▷ INTRODUZIONE

Negli ultimi anni si è assistito ad un notevole interesse per la vitamina D nella comunità medica e scientifica così come nei media, come illustrato da un'enorme crescente numero di pubblicazioni.

La principale sorgente è costituita nell'uomo dall'esposizione cutanea alla luce solare, che nella sua componente di raggi ultravioletti B, è la migliore e più naturale fonte di Vitamina D. La sorgente alimentare è invece povera: pochi cibi naturali infatti la contengono e in quantità limitate.

La maggior parte degli esperti sostengono che il deficit di vitamina D sia molto diffuso con possibili importanti ripercussioni per la salute pubblica; ciò può sembrare sorprendente, vista la possibilità di cibi diversificati nei vari paesi. Inoltre per quanto riguarda la fonte non alimentare bisogna ricordare che i raggi UVB sono assenti durante una parte dell'anno a latitudini superiori a 35- 40, l'inquinamento e la copertura nuvolosa riducono il numero di raggi che raggiungono la terra e fattori quali l'età, la pigmentazione cutanea, le creme solari riducono la capacità di sintetizzare vitamina D dalla cute (Anticancer Agents Med. Chem., Review di Souberbielle et Al, 2013).

Oggi, si stima che la carenza di vitamina D sia estremamente diffusa in tutto il mondo. Dati recenti indicano come, al pari di molte altre nazioni industrializzate, questa carenza interessi circa il 70-80% della popolazione italiana di età superiore ai 69 anni (Aging Clin, Lippi et al., 2012).

Considerata l'importanza di questo ormone per la salute dell'osso, appare chiaro il perché negli ultimi

anni si sia assistito ad un progressivo e drammatico aumento del numero e della gravità di tutte le fratture da fragilità, soprattutto nei soggetti anziani. Un'acquisizione più recente è la funzione metabolica della vitamina D in molti altri tessuti ed apparati e parallelamente a questo, è stato rilevato come la sua carenza sia associata all'insorgenza o all'aggravarsi di molte malattie nell'uomo.

Studi internazionali hanno dimostrato come la deficienza si associa a riduzione della forza, alla comparsa di dolore nei muscoli e a disturbi dell'equilibrio, con conseguente aumento del rischio di caduta, che amplifica ulteriormente la probabilità di incorrere in fratture. Il trattamento con vitamina D è in grado di contrastare in modo assai efficace l'interessamento muscolare con scomparsa dei sintomi e la diminuzione del rischio di caduta.

Nell'ultimo decennio, un interessante filone di ricerca si è sviluppato sulla relazione tra sistema endocrino della vitamina D e controllo della crescita e differenziazione cellulare e, in ultima analisi, sul problema della cancerogenesi. Insieme all'evidenza epidemiologica che alcuni tipi di tumore sono più frequenti in quelle regioni del mondo dove minore è l'esposizione solare, è stato osservato in molti studi come il rischio di tumore della mammella, del colon, della prostata, ecc., sia decisamente maggiore nei soggetti con bassa vitamina. (American Journal of Clinical Nutrition – 2007). Dati più recenti indicano, come la somministrazione di vitamina D sia in grado di ridurre l'incidenza di tumori maligni.

Altro ruolo rilevante è il suo intervento nella regolazione di alcune funzioni delle cellule del sistema immunitario (linfociti T). Una sua carenza si associa ad una maggiore predisposizione alle infezioni (in particolare a quella tubercolare) e ad alcune malattie a genesi autoimmune (la sclerosi multipla, le malattie infiammatorie intestinali e le artriti infiammatorie). Anche per quanto riguarda il diabete si dispone oggi di dati molto interessanti, secondo cui la vitamina D è uno dei fattori in grado di controllare la

secrezione insulinica. Tuttavia, i dati più importanti sono quelli che riguardano la relazione tra vitamina D e sistema cardiovascolare; sembra infatti in grado di modulare l'azione di molte sostanze coinvolte nella regolazione della pressione arteriosa e nella progressione dell'aterosclerosi, mentre la carenza si associa ad una maggiore frequenza di patologie quali l'infarto del miocardio, lo scompenso cardiaco e l'ischemia cerebrale.

Infine un recente studio norvegese (HUNT) ha scoperto che l'insufficienza di vitamina D è direttamente coinvolta nella progressione dell'obesità, poiché interverrebbe nei processi di scioglimento dei grassi e di distribuzione del grasso corporeo con accumulo dei depositi adiposi (fianchi, pancia e addome) localizzati rispetto a quelli globali.

Le evidenze scientifiche, hanno indotto a ridefinire le dosi giornaliere raccomandate. Tali dosi sono comprese tra 1500 e 2000 Unità Internazionali al giorno, nei soggetti adulti e anziani, pari a 10 volte le vecchie raccomandazioni e si possono raggiungere soprattutto con l'esposizione alla luce del sole. Ad esempio una esposizione delle braccia e delle gambe per 10-15 minuti al giorno consente di ottenere da 3000 a 20.000 UI, mentre 100 grammi di salmone fresco contengono circa 600 UI di vitamina. Pertanto per evitare carenza o insufficienza, soprattutto negli anziani, è indispensabile ricorrere ai cibi contenenti supplementi di tale vitamina o, più semplicemente, a farmaci, a base di colecalciferolo, calcifediolo o calcitriolo, molto ben tollerati, di basso costo e facilmente disponibili.

Esistono 5 diverse forme di vitamina D, ma le due più importanti sono la D2 (ergocalciferolo) e la D3 (colecalciferolo). La prima viene sintetizzata in seguito all'esposizione alla luce ultravioletta dell'ergosterolo, presente nei lieviti e nelle piante. La seconda, si forma per esposizione ai raggi UVB del 7-deidrocolesterolo presente negli animali.

La vitamina D, derivata dalla cute o dalla dieta viene metabolizzata nel fegato in 25-idrossicalciferolo D (calcidiolo o calcifediolo, forma biologicamente inattiva), la quale viene due volte idrossilata a

livello renale in 1-25-diidrossicalciferolo o calcitriolo (configurazione attiva) ed il 24, 25 diidrossicalciferolo (conformazione inattiva).

La vitamina D è nota per i suoi effetti sulla salute dell'osso in quanto la sua forma attiva regola l'assorbimento intestinale del calcio introdotto con gli alimenti. In presenza di insufficienza, vi è un aumento compensatorio dei livelli di PTH con eccessiva stimolazione del riassorbimento osseo e perdita ossea accelerata con conseguente ridotta mineralizzazione. La risposta a bassi livelli di Vitamina D stabilizza infatti il calcio nel sangue a scapito della massa ossea.

La SIOOMS ha elaborato e pubblicato nel 2011 su *Reumatism* le linee guida per la definizione, prevenzione e trattamento dei livelli inadeguati di vitamina D. L'introduzione giornaliera in adulti sani dovrebbe essere di 1500 UI, in anziani con basso apporto di calcio dovrebbe essere 2.300 UI. Dal momento che la dieta italiana comprende circa 300 UI/ die, i soggetti senza esposizione solare dovrebbero introdurre 1200- 2000 UI di Vitamina D/ die. Condizioni di carenza ed insufficienza sono definiti dai seguenti intervalli < 20 ng/ mL e 20-30 ng/ mL rispettivamente.

In Italia circa il 50% di giovani soggetti ha insufficienza di Vit. D nei mesi invernali. La prevalenza del deficit aumenta con l'invecchiamento. L'ipovitaminosi D assume di conseguenza, aspetti drammatici nei soggetti istituzionalizzati o con patologie concomitanti sia per la scarsa esposizione solare che per squilibri dietetici. Quando viene identificata una condizione di carenza una dose cumulativa di 300000- 1000000 UI si può raccomandare per 1-4 settimane. L'IOM raccomanda come limite massimo per la supplementazione della vitamina D in persone carenti, circa 4000 IU al giorno. Tale dosaggio deve essere monitorato in soggetti a rischio di intossicazione, condizione estremamente rara, e nei casi di iperparatiroidismo primario.

L'Endocrine Society ha definito un cut off di insufficienza vitaminica al di sopra dei 30 ng/mL, di insufficienza ad un valore che si attesta tra 21- 29

ng/mL, mentre di deficit con valori < 20 ng/mL. Il gruppo di esperti dell'International Osteoporosis Foundation ha stimato in 30 ng/mL il livello sierico di vitamina D ritenuto sufficiente per la prevenzione delle fratture da fragilità negli individui anziani. Ricercatori hanno analizzato i dati dei pazienti arruolati nel Rochester Epidemiology Project, un progetto del National Institutes of Health svoltosi dal 2002 al 2011. Delle 20.308 persone analizzate, l'8% presentava livelli di vitamina D superiori a 50 mg/mL e meno dell'1% aveva livelli superiori a 100 ng/mL. È stato dimostrato che la tossicità da somministrazione di eccessive quantità di Vitamina D, assunta a dosi inappropriate, è molto rara e non pericolosa per la salute dei pazienti.

La tossicità acuta da sovradosaggio di vitamina D è una delle emergenze mediche più rare da riscontrare e di solito avviene soltanto per ingestione volontaria o accidentale di dosi estremamente alte, oltre 50 mg/die per mesi o anni. Questa evidenza dovrebbe aiutare a migliorare l'appropriatezza della gestione clinica di questa importante arma terapeutica e, auspicabilmente, a limitare il ricorso talvolta acritico all'esame di laboratorio. (Health day news, M. Holich, 2013) Scopo del lavoro è stato valorizzare l'importanza della vitamina D quale regolatore dell'omeostasi ossea e quale elemento di prima scelta nella prevenzione degli eventi fratturativi e nel rischio di caduta mediante lo studio di diversi casi clinici.

▷ MATERIALI E METODI

Sono stati selezionati 300 soggetti afferenti presso l'U.O.C. di "Riabilitazione" dell'AOUP P. Giaccone di Palermo, da settembre a dicembre 2015, da cui sono stati estrapolati tre casi clinici.

▷ RISULTATI E CONCLUSIONI

L'analisi dei dati ha permesso di confermare che dosi adeguate di vitamina D consentono di mantenere appropriati livelli di calcio e fosforo nei liquidi extracellulari, garantendo un buon livello di mineralizzazione ossea.

▷ BIBLIOGRAFIA

- Daniel V. Dudenkov, Barbara P. Yawn, Sara S. Oberhelman et al. *Changing Incidence of Serum 25-Hydroxyvitamin D Values Above 50 ng/mL: A 10-Year Population-Based Study Mayo Clinic Proceedings*, 2015; 90: 561-4 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.02.012>
- Adami, Romagnoli et al *Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency Rheumatism*, 2011; 63 (3): 129-147 Health day news, M. Holich, 2013
- Linee Guida SIOOMS Rheumatism 2011 Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo minerale e delle malattie dello scheletro. *Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis. Minerva Endocrinol.* 2013 Mar; 38: 1-30 Italian
- Anticancer Agents Med. Chem., *Review di Souberbielle et Al*, 2013
- Aging Clin, Lippi et al., 2012