

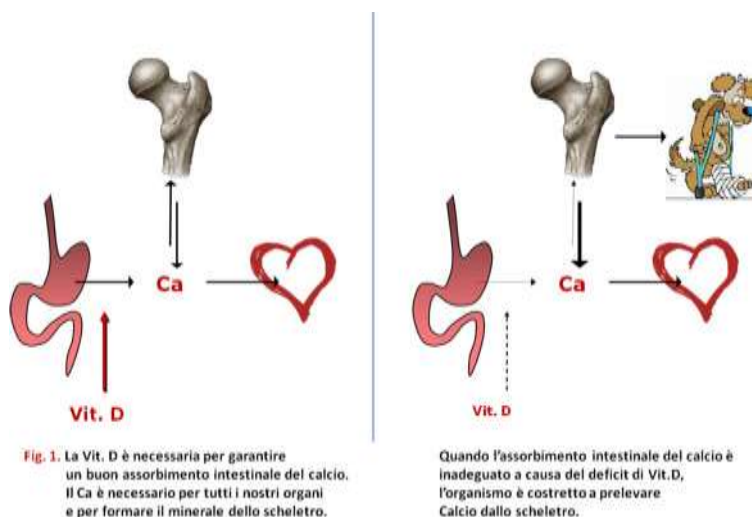
VITAMINA D

A chi prescrivere supplementi. Quale metabolita. Quale posologia.

Paolo Filipponi, Associazione Regionale Umbra Osteoporosi, ARUO; Stefano Laureto, Associazione Medici Endocrinologi, AME; Damiano Parretti, Società Italiana Medicina Generale, SIMG

La Vitamina D ha un ruolo essenziale nel promuovere la salute dell'uomo, probabilmente non solo quella dell'apparato muscolo-scheletrico, che da sempre è considerato il target principale.

Essa mantiene il trofismo e l'efficienza contrattile dei muscoli. Favorisce l'assorbimento del calcio (Ca) contenuti negli alimenti e quindi è essenziale nel regolarne i livelli ematici. Il Ca è essenziale per il buon funzionamento di tutte le cellule; per questo la calcemia è sottoposta ad un rigoroso sistema di controllo. Se l'assorbimento intestinale del Ca non è sufficiente alle esigenze dell'organismo, siamo costretti a prelevare il Ca dallo scheletro [fig.1; Tab. 1]: questo causa indebolimento delle ossa (osteoporosi) e fratture da fragilità. Quando il deficit di Vitamina D è severo e prolungato nel tempo i livelli serici di Ca possono divenire insufficienti a garantire la completa mineralizzazione del tessuto osseo: questo esita nel rachitismo, se accade in età pediatrica, o nell'osteomalacia dell'adulto.



Origine della Vitamina D.

La Vitamina D nativa (Vit.D) comprende 2 molecole: il **colecalfiferolo (Vit.D3)**, che viene sintetizzato dalla cute, e l'**ergocalciferolo (Vit.D2)**, prodotto da alcune piante, in particolare i funghi.

Nell'uomo la principale sorgente è la sintesi cutanea, che copre più dell'80% del fabbisogno. Il contributo dell'apporto alimentare di Vit.D (come quella proveniente dagli oli di pesce o dalle uova o dai pochi alimenti fortificati in commercio in Italia), è del tutto marginale.

La sintesi cutanea avviene grazie alla trasformazione del 7-deidrocolesterolo in Vit. D sotto l'azione dei raggi solari ultravioletti [fig.2]. Oltre i 35° di latitudine Nord (l'Umbria è attorno ai 40°) l'esposizione al sole per ½ ora, dalle ore 10 alle 15, del viso, gambe e braccia garantisce la sintesi di circa 2000-4000 IU. Ma ciò accade solo nei mesi estivi: da ottobre ad aprile alla nostra latitudine la sintesi cutanea di Vit.D è praticamente nulla. Ovviamente la sintesi dipende dal fototipo cutaneo ed è totalmente abolita dall'uso di creme solari con un fattore di protezione > di 15. L'efficienza della cute nel produrre Vit.D si riduce con gli anni, per cui gli anziani tendono facilmente alla ipovitaminosi D.

Qualche che sia la sua origine la Vit.D necessita di essere attivata. Nel fegato sano la Vit.D viene immediatamente convertita in **25(OH)D (calcifediolo)**, che rappresenta la principale forma circolante. Poiché praticamente tutta la Vit.D prodotta dalla cute o ingerita con gli alimenti viene convertita in **25(OH)D**, il dosaggio di questa molecola è il migliore indicatore dello stato vitaminico D. La Vit. D è liposolubile, per cui una certa quantità si deposita nel tessuto adiposo, dal quale viene rilasciata con difficoltà. Questa quantità sottratta dal grasso può divenire notevole se le scorte di adipe sono generose: è per questo che i soggetti obesi, pur disponendo di ingenti depositi adiposi, tendono ad essere carenti di Vit. D.

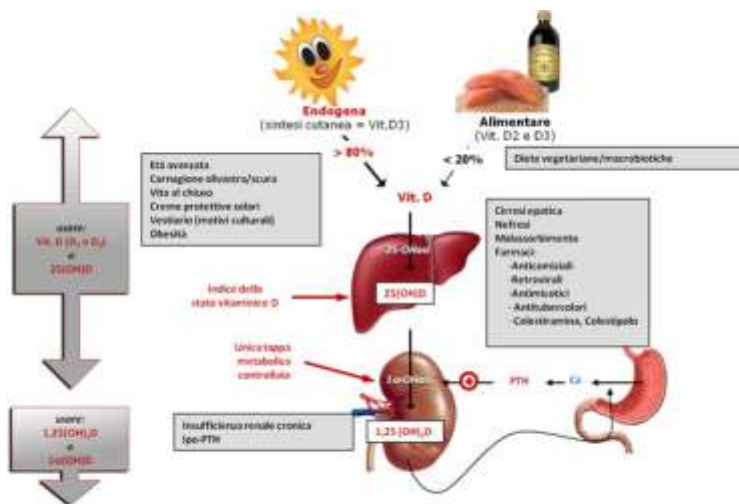


Fig. 2. Sintesi e metabolismo della Vit. D.
 Nei riquadri di colore grigio sono indicate le condizioni in cui vi è un'alterazione del metabolismo della Vit. D. I soggetti che albergano tali condizioni sono a rischio di ipovitaminosi-D e quindi candidati a ricevere supplementi.

La completa attivazione della Vit.D si verifica a livello renale, ove viene inserito un secondo idrossile in posizione 1: la **1,25(OH)₂D** prende il nome di **calcitriolo**, ed è l'ormone attivo [fig. 2]. Questo processo è controllato con estremo rigore dai livelli circolanti di Ca: se il Ca tende a ridursi esso segnala al rene, mediante l'ormone paratiroideo (PTH), la necessità di aumentare la produzione di calcitriolo. Questo avviene solo se i reni sono sani e, ovviamente, se le paratiroidi sono in grado di produrre il PTH in risposta alla carenza di Ca. Ma, soprattutto, se vi sono adeguate scorte del precursore 25(OH)D [fig. 2]. Se queste sono scarse [Tab. 1] il PTH aumenta senza riuscire a potenziare la produzione di calcitriolo. Gli elevati livelli di PTH finiscono con il provocare rimozione di Ca dalle ossa per garantirne buoni livelli ematici, e questo è causa di danno scheletrico. Inoltre i muscoli vengono deboli ed ipotrofici e possono essere dolenti; per cui le cadute si fanno frequenti.

	25(OH)D, ng/mL (nmoli/L x 2,5)
Grave carenza (<i>rachitismo/osteomalacia</i>)	< 10 ng/mL (< 25)
Carenza (<i>osteoporosi</i>)	10 - 19 ng/mL (< 50)
Insufficienza	20 - 29 ng/mL (50 - 72,5)
Ottimale	30 -100 ng/mL (75 - 250)
Cautela	100 - 150 ng/mL (250 - 375)
Eccessivi	> 150 ng /mL (> 375)

Tab 1. I livelli ematici ottimali di Vit. D [25(OH)D] sono quelli compresi tra 30 e 100 ng/ml. I livelli ≥ 30 ng/mL non si accompagnano mai ad un incremento secondario dell'ormone paratiroideo (PTH). Quando questo si verifica, sta ad indicare che l'organismo ha messo in atto presidi per difendersi da un deficit di calcio.

A chi prescrivere supplementi [fig. 2].

Sono soprattutto gli anziani i soggetti a maggior rischio sia di sviluppare un deficit di Vit.D sia di subirne le principali conseguenze in termini di cadute e fratture. I vecchi si espongono poco alla luce solare, mentre dovrebbero farlo in misura maggiore dei giovani, dal momento che la loro cute è poco efficiente nel produrre colecalciferolo. Con l'eccezione di coloro che si espongono regolarmente al sole per motivi di lavoro o per un corretto stile di vita, tutti gli ultra-65-enni dovrebbero ricevere supplementi di Vit.D nell'ordine di almeno 300.000 IU/anno. Le altre categorie sono evidenti da quanto detto in precedenza [fig.2]. È necessario sottolineare come negli ultimi anni accanto agli anziani siano gli adolescenti la seconda categoria ad elevato rischio: gli adolescenti di oggi amano trascorrere il loro tempo libero al chiuso, spesso davanti a un personal computer, sottraendo tempo prezioso per la loro salute. Nell'adolescenza si forma oltre il 50% del patrimonio scheletrico, e quindi il fabbisogno di Ca è più alto che nell'adulto. Da società rurale la nostra è divenuta una società impiegatizia: molti degli adulti svolgono il proprio lavoro in fabbrica o negli uffici; e quando hanno la possibilità di esporsi al sole lo fanno ben protetti da creme solari, sotto la spinta dei media che hanno enfatizzato il rischio di vari malanni, inclusi i tumori della pelle, legati ad una esposizione solare non protetta da costosissimi filtri solari.

È necessario misurare la Vit.D nel sangue prima di prescrivere supplementi ?

Se si utilizzano i metaboliti non attivi, come la Vit.D nativa (colecalciferolo, D3; o ergocalciferolo, D2) o la 25(OH)D, non è necessario misurare la 25(OH)D circolante prima di prescrivere supplementi. La trasformazione della Vit.D in calcitriolo o avviene solo se è necessario potenziare l'assorbimento intestinale di Ca. Pertanto la somministrazione di metaboliti inattivi, anche se avviene in soggetti che hanno livelli ematici adeguati, non determina un assorbimento intestinale di Ca eccessivo ed incontrollato. Si verifica semplicemente un aumento dei livelli ematici di 25(OH)D, che non viene convertita in calcitriolo. Non è eccezionale che situazioni di questo tipo si verifichino nella pratica quotidiana una persona giudicata carente Di Vit. D può non essere tale, ad es. poiché molti soggetti assumono supplementi di Vit.D, i cosiddetti "integratori", senza che il proprio Medico ne sia a conoscenza. Nei soggetti a cui è

stata prescritta una posologia ≥ 2000 IU/die (≥ 600.000 IU/anno) è consigliabile controllare almeno una volta i livelli ematici di 25(OH)D, possibilmente [dopo 1 anno dall'inizio del trattamento](#).

In ogni caso è prudente controllare i livelli ematici ed urinari del Ca, all'inizio, dopo 6 mesi e poi 1 volta l'anno, in tutti coloro nei quali si intende prescrivere supplementi o che già li assumono. Una Calcemia ≥ 11 mg/dl o una Calciuria ≥ 400 mg/14 ore richiede la sospensione dei supplementi e accertamenti per individuarne la causa.

Al contrario il rischio di produrre un sovraccarico di Ca è reale se si usano i **metaboliti già attivi**, cioè che posseggono il gruppo -OH in posizione 1 e che pertanto sfuggono al controllo operato dal nostro organismo sull'attivazione della Vit.D: in pratica se si usano il calcitriolo, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$; o l' 1α -calcidolo, $1\alpha(\text{OH})\text{D}$. Con queste molecole è obbligatorio misurare il Ca serico ed urinario all'inizio della terapia; dopo 7 giorni; dopo 30 giorni; e poi, se tutto procede bene, ogni 3-6 mesi. Non ha alcun senso, invece, misurare la 25(OH)D poiché i metaboliti impiegati sono a valle della 25(OH)D e non esercitano alcun effetto sui suoi livelli.

In quali soggetti è necessario essere cauti.

È opportuna cautela nel prescrivere Vit.D in persone affette ad condizioni morbose che potrebbero associarsi ad un anomalo metabolismo della Vit.D. In dettaglio nei soggetti con nefrolitiasi calcica ricorrente; in coloro che albergano patologie granulomatose, come la sarcoidosi; infine nei soggetti affetti da linfoma. In questi soggetti, prima di prescrivere supplementi, oltre al controllo del Ca serico ed urinario è prudente misurare la Vit.D ematica e non somministrare supplementi se i livelli sono ≥ 30 ng/ml.

Vi sono soggetti in cui ricercare un deficit di vitamina D ?

Può essere all'origine di un quadro clinico caratterizzato da inusuale fragilità scheletrica e/o una massa ossea molto ridotta in un maschio e/o in un'età relativamente giovanile [Tab. 2] : in pratica di una osteoporosi inattesa. Un deficit di Vit. D va ricercato negli adulti, soprattutto anziani, che lamentano eccessiva debolezza muscolare o una mialgia prossimale, talora causa di cadute ripetute. Alcuni casi etichettati come fibromi algia possono nascondere una carenza di Vit. D.

In questi soggetti
potrebbe esservi un deficit di Vit. D

- Adulti con fratture frequenti, in sedi atipiche (ad es. bacino)
- Adulti con osteoporosi inattesa
- Adulti (anziani) con astenia inspiegabile
- Adulti (anziani) con dolori ossei o muscolari ingiustificati
- Adulti (anziani) che riferiscono cadute frequenti (> 2/anno)

Tab 2. Gli adulti con una patologia scheletrica non chiaramente inquadrabile in una osteoporosi idiopatica e/o gli anziani con una importante astenia e/o con una sintomatologia di tipo fibromialgico, potrebbero nascondere un deficit di Vit.D .

Quale metabolita utilizzare e quale posologia.

Il metabolita da utilizzare dipende dalla condizione responsabile della ipovitaminosi D : nella gran parte dei casi, in cui la causa è una ridotta sintesi endogena, è consigliabile l'uso del colecalciferolo (Vit. D3).

Una posologia di 1000 IU/die consente di correggere una deficienza modesta (20-29 ng/mL) e di rientrare nel range nell'arco di 2-4 mesi.

È necessario precisare che, per motivi non ancora chiari, la risposta dei singoli soggetti alla medesima posologia di Vit. D non è identica. Alcuni soggetti possono richiedere una posologia superiore, di 1500-2000 IU/die: questa posologia

va prevista nei soggetti con patologie che causano un importante disordine del metabolismo della Vit. D, come ad es. un malassorbimento o una cirrosi biliare, o che ospitano più fattori di rischio [Tab. 3a,b].

Condizioni di rischio	Correzione deficit	Mantenimento
Correzione di una grave carenza (< 20 ng/ml), sintomatica (ad es. miopatia o fratture)	25(OH)D < 10 ng/ml 50.000 IU/settimana x 5 sett. 25(OH)D tra 10 e 19 ng/mL 50.000 IU/settimana x 3 sett.	Colecalciferolo, 1500-2000 IU/die o 50.000 IU/mese
Anziani (> 65 anni) Incostante o scarsa esposizione alla luce solare. Carnagione olivastro/scura Uso costante di creme solari protettive Obesità (BMI >30) Diete vegetariane/macrobiotiche Farmaci anticomiciali		Colecalciferolo, 1000 IU/die o 25.000 IU/mese
Concomitanza di 3 o + fattori sopra elencati Malassorbimento Cirrosi biliare Farmaci retrovirali per HIV		Colecalciferolo, 1500-2000 IU/die o 50.000 IU/mese Calcifediolo, 25-50 µg/die
Insufficienza renale cronica Ipo-PTH primitivo		Calcitriolo, 0,25-50 µg/die α-calcidolo, 1 µg/die

Tab 3a. Modulazione della supplementazione in funzione del fattore di rischio per ipovitaminosi D operante.
N.B.: 1 µg di Vit. D = 40 IU

Nei soggetti nei quali è nota la concentrazione ematica di 25(OH)D, e che presentano una carenza di Vit. D (livelli < 20 ng/mL) è necessario procedere alla correzione del deficit, prima di impostare una terapia di mantenimento [Tab. 3].

L'assorbimento del Vitamina D è ottimale quando i supplementi vengono assunti durante o dopo i pasti. Si può ricorrere alla via iniettiva intramuscolare nei soggetti con grave malassorbimento.

Il colecalciferolo ha un'emivita di 2-4 mesi, pertanto può essere somministrato ad intervalli di numerosi giorni fino a una somministrazione ogni 6 mesi. Quest'ultima modalità va considerata negli individui nei quali non è garantita l'aderenza ad uno schema nosologico settimanale o mensile, ad es. gli adolescenti.

L'ergocalciferolo (Vit. D2) richiede una posologia doppi di quella del colecalciferolo per correggere il deficit di Vit.D .

In presenza di una malattia epatica e in caso di uso cronico di farmaci che disturbano il metabolismo della 25(OH)D, , soprattutto i farmaci retro virali nelle infezioni da HIV, è opportuno l'uso del calcifediolo (25(OH)D). Il calcifediolo ha una emivita di 15 giorni: pertanto va somministrato con uno schema giornaliero o settimanale.

L'uso del calcitriolo (1,25(OH)₂D) o dell'α-calcidolo (1α(OH)D) è destinato ai soggetti affetti da insufficienza renale cronica o da ipo-PTH primitivo. L'emivita di questi metaboliti è di poche ore.

Principio attivo	Simbolo	Specialità	Emivita
Colecalciferolo	Vit D3	Annister	2-3 mesi
		Dibase	
		Xarenel	
Ergocalciferolo	Vit D2	Ostelin	
Calcifediolo	25(OH)D	Didrogyl	15 giorni
Calcitriolo	1,25(OH) ₂ D	Calcitriolo	2-4 ore
		Difix	
		Rocaltrol	
		Silkis	
α-calcidolo	1α(OH)D	Alfacalcidolo	24 ore
		Dediol	
		Deril	
		Diseon	
		Diserinal	
		Geniad	
		Ostidil	
Diidrotachisterolo	DHT	Atiten	12-24 ore

Tab. 3b. I prodotti a base di Vit. D in commercio in Italia ([sta federfarma.it](http://www.federfarma.it)). Nel riquadro celeste i metaboliti NON attivi, più maneggevoli. In quello rosa le molecole già attive e che, pertanto, sfuggono al controllo omeostatico da parte dell'organismo.

Vitamina D ed effetti extrascheletrici.

Nell'ultimo decennio si accumula l'evidenza scientifica che la Vitamina D esercita numerosi effetti al di fuori del sistema muscolo-scheletrico [fig.3].

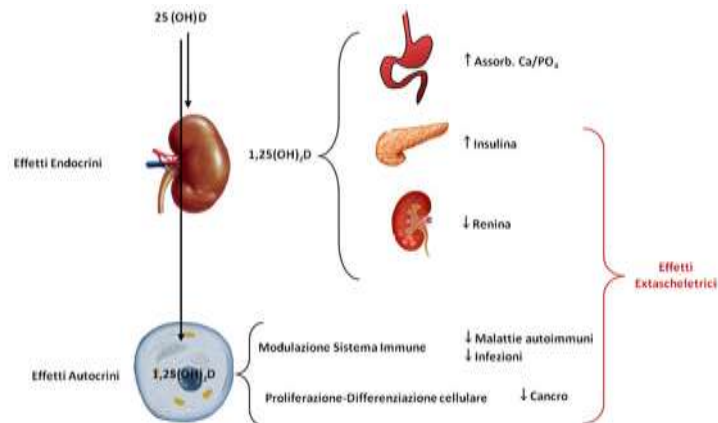


Fig. 3. Effetti extrascheletrici della Vitamina D. Essi sono oggetto di ricerca. Non è stato dimostrato in maniera univoca l'effetto benefico dei supplementi di Vitamina D su tali azioni extrascheletriche.

Il calcitriolo sembra in grado di potenziare la secrezione β-insulare e di ridurre i livelli ematici di renina, con effetti positivi sul controllo glicometabolico nel T2DM e sul controllo della pressione arteriosa e sulla incidenza di malattie cardiovascolari.

Numerosi tipi cellulari sono inoltre in grado di sintetizzare 1,25(OH)₂D all'interno delle cellule: questo calcitriolo endocellulare non viene riversato in circolo e non ha effetti sull'assorbimento del calcio o sulla funzione muscolare. Esso invece esercita un importante effetto di modulazione sul sistema immune e sulla proliferazione/differenziazione cellulare, con riduzione delle patologie infettive, della comparsa di alcune malattie autoimmuni, come il T1DM e la sclerosi multiplae sulla incidenza di alcune forme di cancro, come quello del colon, della prostata e della mammella.

Tutto questo settore di ricerca è in grande fervore: ma non vi è ancora l'evidenza che la supplementazione con Vit. D possa esercitare effetti benefici su queste azione extrascheletriche.

Pertanto, al momento, la supplementazione con Vit. D va usata solo per i suoi effetti sul metabolismo minerale.