

## Fisiopatologia della vitamina D (Prima parte)

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: [bartolozzi@unifi.it](mailto:bartolozzi@unifi.it)

Gli anni passano e le conoscenze sulla vitamina D e sulle sue infinite attività aumentano di continuo. Il rachitismo vitamina D deficiente è solo la più appariscente delle manifestazioni: oggi sappiamo che la deficienza di vitamina D nell'adulto può precipitare o aggravare l'osteopenia e l'osteoporosi, tanto da aumentare il rischio di fratture. Ma i rapporti fra vitamina D e difese anti-infettive occupano ormai un spazio notevole nella letteratura medica e pediatrica in senso stretto. Holick MF. ha rivisto del tutto di recente le conseguenze della mancanza di vitamina D in un Medical progress (Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; **357:266-81**). Rivediamo insieme con lui, gli aspetti nuovi di questa vitamina essenziale.

La scoperta che le cellule della maggioranza dei tessuti posseggono un recettore per la vitamina D e che gran parte di esse possiede il complesso macchinario enzimatico per convertire la 25-idrossivitamina D circolante, nelle forma attiva, cioè nell'1,25-diidrossivitamina D, ha fornito nuove acquisizioni per conoscere meglio l'attività di questa vitamina. Di grande interesse è il suo ruolo nel ridurre il rischio della maggioranza delle malattie croniche, incluso il comune cancro, delle malattie autoimmunitarie, delle malattie infettive e delle malattie cardiovascolari.

### Origine e metabolismo della vitamina D

Agli umani oggi la vitamina D arriva dall'esposizione alla luce del sole, dalla loro dieta e dai supplementi di vitamina, aggiunti alla dieta. Una dieta ricca di olio di pesce previene la deficienza di vitamina D. La radiazione solare ultravioletto B (lunghezza d'onda fra 290 e 315 nm) penetra attraverso la cute e converte il 7-deidrocolesterolo in previtamina D3, che è rapidamente convertita in vitamina D3 (vedi Figura 1). Poiché un eventuale eccesso di previtamina D3 o di vitamina D3 è distrutto dalla stessa luce del sole, un'eccessiva esposizione alla luce del sole non causa mai intossicazione da vitamina D3 (Holick MF, *Am Soc Bone and Mineral Research* 2006:129-37): è questa una nuova conoscenza che risponde a un interrogativo, ricorrente nel passato in pediatria.

Pochi cibi naturalmente contengono o sono fortificati con vitamina D.

La vitamina D è presente come D2 (ergocalciferolo) o come D3 (colecalciferolo) (vedi Figura 1):

1. La vitamina D2 viene sintetizzata in seguito all'esposizione alla luce ultravioletta dell'ergosterolo, presente nei lieviti e nelle piante;
2. Mentre la vitamina D3 si forma per l'esposizione alla luce ultravioletta del 7-deidrocolesterolo, presente nella lanolina degli animali.

Ambedue queste vitamine sono usate, senza prescrizione del medico, nei supplementi di vitamina D. Negli Stati Uniti la forma di vitamina D nelle prescrizioni è prevalentemente la vitamina D2.

La vitamina D, derivata dalla cute o dalla dieta, viene metabolizzata dal fegato in 25-idrossivitamina D (vedi Figura 1): il livello di questa vitamina nel siero viene usato per determinare lo stato della vitamina D in un paziente. La 25-idrossivitamina D è metabolizzata nei reni dall'enzima 25-idrossivitamina D-1-idrossilasi (CYP27B1) nella sua forma attiva 1,25-diidrossivitamina D. La produzione renale di 1,25-diidrossivitamina D è strettamente regolata dai livelli plasmatici di ormone paratiroideo e dai livelli di calcio e di fosforo.

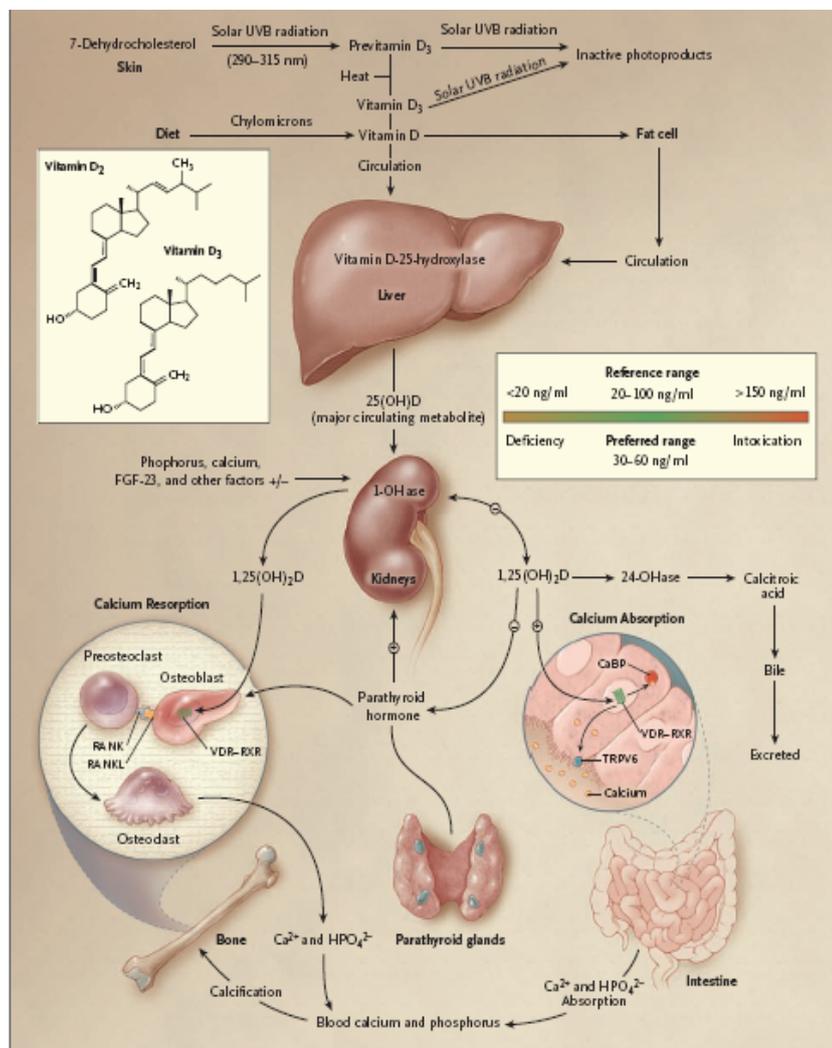
Il fattore 23 di crescita fibroblastica, secreto dall'osso, fa sì che il controtrasportatore sodio-fosfato si internalizzi nelle cellule del rene e del tenue, in modo tale da sopprimere la sintesi della 1,25-diidrossivitamina D. L'efficienza dell'assorbimento del calcio renale e del calcio intestinale e del fosforo aumenta in presenza di 1,25-diidrossivitamina D (vedi Figura 1). Esso induce anche l'espressione dell'enzima 25-idrossivitamina D-24-idrossilasi (CYP24), che catabolizza sia la 25 idrossivitamina D che la 1,25-diidrossivitamina D in acido calcitroico, biologicamente inattivo e solubile in acqua.

**Figura 1.** Sintesi e metabolismo della vitamina D nella regolazione del metabolismo del calcio, del fosforo e dell'osso.

Durante l'esposizione alla radiazione ultravioletta B dei raggi solari (UVB), il 7-deidrocolesterolo della cute viene convertito in previtamina D3, che è immediatamente convertita in vitamina D3 in un processo, indipendente dal calore. L'eccessiva esposizione alla luce del sole degrada la previtamina D3 e la vitamina D3 in fotoprodotto inattivi. La vitamina D2 e la vitamina D3, originate dalla dieta sono incorporate nei chilomicroni e trasportate dal sistema linfatico nella circolazione venosa.

La vitamina D (d'ora innanzi D) comprende sia la vitamina D2 che D3 sintetizzata nella pelle o ingerita nella dieta può essere immagazzinata o rilasciata dagli adipociti.

La vitamina D in circolazione è legata alla proteina legante la vitamina D, che la trasporta al fegato, dove è convertita dalla vitamina D-25 idrossilasi in 25-idrossivitamina D (25(OH)D). Questa è la più abbondante forma circolante di vitamina D, che viene usata dai clinici per determinare lo stato della vitamina D nell'organismo (da 30 a 60 ng per mL (da 75 a 150 nmol per litro)). Questa forma di vitamina D è biologicamente inattiva e deve essere convertita nei reni dalla 25-idrossivitamina D-1-idrossilasi (1-OHase) nella forma biologicamente attiva, cioè nella 1,25-diidrossivitamina D (1,25(OH)2D). Il fosforo sierico, il calcio, il fattore 23 di crescita fibroblastica e altri fattori possono aumentare (+) o diminuire (-) la produzione renale di 1,25(OH)2D. L'1,25(OH)2D diminuisce la sua propria sintesi attraverso un feedback negativo e diminuisce la sintesi e la secrezione dell'ormone paratiroideo da parte delle ghiandole paratiroidee. L'1,25(OH)2D aumenta l'espressione della 25-idrossivitamina D-24-idrossilasi (24-OHase) a catabolizzare l'1,25(OH)2D in acido calcitroico, idrosolubile e biologicamente inattivo, che è escreto nella bile. L'1,25(OH)2D aumenta l'assorbimento intestinale di calcio nel tenue, interagendo con il complesso recettore della vitamina D-recettore dell'acido retinoico  $\alpha$  (VDRRXR); questo aumenta l'espressione dei canali epiteliali del calcio e della calbindina 9k, una proteina legante calcio. L'1,25(OH)2D è riconosciuto dal suo recettore nell'osteoblasto, in modo da causare un aumento dell'espressione dell'attivatore del recettore del ligando nucleare fattore-kB (RANKL). RANKL, il recettore del RANKL presente sugli osteoclasti, lega il RANKL, che induce la maturazione del preosteoclasto in osteoclasto maturo. L'osteoclasto maturo rimuove il calcio e il fosforo dall'osso, mantenendo i livelli necessari di calcio e fosforo nel sangue. Adeguatei livelli di calcio e di fosforo promuovono la mineralizzazione dello scheletro.



## Definizione e prevalenza della deficienza di vitamina D

Si parla di deficienza di 25-idrossi-vitamina D quando il livello della vitamina sia disceso al di sotto dei 20 ng per mL (50 nmol per litro). I livelli di 25-idrossivitamin D sono inversamente associati con i livelli di paratormone finché il livello del 25 OH raggiunga da 30 a 40 ng per mL: a questo punto i livelli di paratormone iniziano a stabilizzarsi (al loro nadir).

D'altra parte il trasporto di calcio nell'intestino aumenta dal 45 al 65%, quando il livello di 25-idrossi vitamina D aumenta da 20 a 32 ng per mL. Sulla base di questi dati un livello di 25-OH-D da 21 a 29 ng per mL può essere indicativo di una relativa insufficienza di vitamina D, mentre un livello di 30 ng per mL o superiore può essere considerato come indicatore di una quantità sufficiente di vitamina D. Nell'intossicazione da vitamina D si osservano livelli sierici di 25-OH-D maggiori di 150 ng per mL.

Partendo da questi elementi, è stato stimato che circa un miliardo di persone nel mondo ha una deficienza o un'insufficienza di vitamina D. Dal 40 al 100% degli anziani (uomini e donne) USA o Europei, che vivono ancora in comunità (e non in case di riposo), sono deficienti di vitamina D.

Anche bambini e giovani adulti sono potenzialmente ad alto rischio di deficienza di vitamina D: in studi su adolescenti e giovani adulti negli Stati Uniti è risultato che dal 30 al 40% sono deficienti di vitamina D. In Europa sono pochi i cibi rinforzati di vitamina D, per cui i bambini e i giovani adulti sono particolarmente a rischio.

I soggetti che abitano vicini all'equatore, che sono esposti per lunghi periodi di tempo alla luce del sole, hanno elevati livelli di 25-OH-vitamina D, al di sopra di 30 ng per mL. A rischio sono anche le donne in stato di gravidanza e i figli che esse partoriranno.

## Calcio, fosforo e metabolismo dell'osso

Senza vitamina D, viene assorbito solo il 10-15% di calcio, presente nella dieta e circa il 60% del fosforo. L'interazione dell'1,25 diidrossivitamin D con i recettori intestinali della vitamina D aumenta l'efficienza dell'assorbimento del calcio dall'intestino dal 30 al 40% e circa dell'95% del fosforo (vedi Figura 1).

In uno studio è stato visto che, quando il livello di 25-idrossi vitamina D è meno di 30 ng/mL, si verifica una significativa riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio insieme a un aumento del paratormone. L'ormone paratiroideo aumenta il riassorbimento tubulare di calcio e stimola i reni a produrre 1,25-diidrossivitamin D. L'ormone paratiroideo attiva anche gli osteoblasti, stimolando la trasformazione degli preosteoclasti in osteoclasti maturi (vedi Figura 1). Gli osteoclasti sciolgono la matrice mineralizzata del collagene dell'osso, causando osteopenia e osteoporosi e quindi aumentando il rischio di fratture.

La mancanza di calcio e di vitamina D in utero e nel bambino può impedire la massima deposizione di calcio nello scheletro. Se la mancanza di vitamina D progredisce, le ghiandole paratiroidee sono fortemente stimolate, causando un iperparatiroidismo secondario. L'ipomagnesiemia attutisce questa risposta, per cui spesso i livelli di paratormone possono essere normali, anche quando il livello di 25-idrossivitamin D cade al di sotto dei 20 ng per mL. L'ormone paratiroideo, d'altra parte, aumenta il metabolismo della 25-idrossivitamin D in 1,25-diidrossivitamin D, che ulteriormente esacerba la deficienza di vitamina D. L'ormone paratiroideo inoltre causa fosfaturia, determinando un abbassamento dei livelli della fosforemia (che passa da 5 mg/dl del normale a 2-2,5 mg/dL del rachitico). Senza un normale rapporto calcio/fosforo diminuisce la mineralizzazione della matrice del collagene, causando la comparsa dei classici segni del rachitismo dei bambini e della osteomalacia degli adulti.

Mentre l'osteoporosi non si associa a dolore osseo, l'osteomalacia si associa a dolori ossei isolati o generalizzati.

Si pensa che la causa di questi dolori sia l'idratazione della matrice gelatinosa demineralizzata vicina al periostio: la matrice idratata spinge verso l'esterno il periostio, causando tensione e dolore. L'osteomalacia può essere spesso diagnosticata usando una pressione moderata del pollice sullo sterno o sulla faccia anteriore della tibia, elicitando dolore. Di questa possibilità è necessario tener conto quando si imposti la diagnosi differenziale dei dolori ossei nell'adolescente e nell'adulto.

### Osteoporosi e fratture

Circa il 33% delle donne fra i 60 e i 70 anni di età e il 66% delle donne di 80 e più anni, hanno osteoporosi. Viene calcolato che il 44% delle donne e il 22% degli uomini di queste età o più vecchi, avranno una frattura osteoporotica nel rimanente della loro vita. Secondo alcune ricerche la somministrazione di 1200 mg di calcio e di 800 UI di vitamina D ha ridotto del 43% il rischio di frattura e del 32% il rischio di fratture non vertebrali; in un'altra ricerca si ebbe una riduzione del 58% in soggetti di oltre 65 anni dopo la somministrazione di 700 UI di vitamina D e 500 mg di calcio al giorno.

Tuttavia è necessario ricordare numerosi altri studi, condotti in un gran numero di persone e con estremo rigore metodologico, che non hanno confermato questi risultati.

**Tabella 1.** Sorgenti alimentari, supplementari e farmaceutiche di vitamina D2 e D3

Sorgente		Contenuto in vitamina D
Alimenti	<ul style="list-style-type: none"> <li>- salmone fresco naturale (100 g)</li> <li>- salmone fresco coltivato (100 g)</li> <li>- salmone in scatola (100 g)</li> <li>- sardine in scatola (100 g)</li> <li>- sgombrò in scatola (100 g)</li> <li>- tonno in scatola (100 g)</li> <li>- olio di fegato di merluzzo (1 cucchiaio)</li> <li>- funghi shiitake freschi (100 g)</li> <li>- seccati al sole (100 g)</li> <li>- rosso d'uovo</li> <li>- esposizione alla luce del sole, radiazione ultravioletta B (5-10 minuti di esposizione delle braccia e della gambe ai raggi del sole)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- circa 600-1000 UI di vitamina D3</li> <li>- circa 100-250 UI di vitamina D3</li> <li>- circa 300-600 UI di vitamina D3</li> <li>- circa 300 UI di vitamina D3</li> <li>- circa 250 UI di vitamina D3</li> <li>- circa 230 UI di vitamina D3</li> <li>- circa 400-1000 UI di vitamina D3</li> <li>- circa 100 UI di vitamina D2</li> <li>- circa 1.600 UI di vitamina D2</li> <li>- circa 20 UI di vitamina D2 o D3</li> <li>- circa 3.000 UI di vitamina D</li> </ul>
Cibi fortificati*	<ul style="list-style-type: none"> <li>- latte fortificato</li> <li>- succo di arancio</li> <li>- latte artificiale per lattanti</li> <li>- yogurth</li> <li>- burro</li> <li>-margarina</li> <li>- formaggio</li> <li>- cereali per colazione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-circa 100 UI/250 g, usualmente vitamina D3</li> <li>-circa 100 UI/250 g, usualmente vitamina D3</li> <li>- circa 100 UI/250 g, usualmente vitamina D3</li> <li>- circa 100 UI/250 g, usualmente vitamina D3</li> <li>- circa 50 UI/100 g, usualmente vitamina D3</li> <li>- circa 430 UI/100 g, usualmente vitamina D3</li> <li>- circa 100 UI/100 g, usualmente vitamina D3</li> <li>- circa 100 UI/per porzione, usualmente vitamina D3</li> </ul>
Supplementi farmacologici	<ul style="list-style-type: none"> <li>-vitamina D2 (ergocalciferolo)</li> <li>-multivitaminata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 50.000 UI</li> <li>- 100.000 UI</li> <li>- 400.000 UI</li> <li>- 400 UI di vitamina D2 o D3</li> </ul>

In Italia gli alimenti rinforzati sono molto pochi.

### Forza muscolare e cadute

La mancanza di vitamina D determina anche debolezza muscolare. I muscoli scheletrici hanno un recettore per la vitamina D e possono richiedere vitamina D per svolgere al massimo la propria funzione.

La velocità della prestazione e la forza dei muscoli prossimali è migliorata notevolmente quando i livelli di 25-idrossivitamina D sono a 40 ng/ml.

Una metanalisi rileva che 800 UI al giorno di vitamina D3 riducono il rischio di cadute del 72%, in confronto al placebo.

Vuoi citare questo contributo?

G. Bartolozzi. FISIOPATOLOGIA DELLA VITAMINA D (PRIMA PARTE). *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2007; 10(9) [http://www.medicoebambino.com/?id=OS0709\\_10.html](http://www.medicoebambino.com/?id=OS0709_10.html)