

Vitamina D, tra dato di laboratorio e salute

FRANCO PANIZON

Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste

Di fronte a una piccola rivoluzione.

L'importante contributo di Baroncelli e collaboratori¹ ci mette di fronte a una sorta di piccola rivoluzione culturale, esistenziale, sanitaria, coerente con gli sviluppi conoscitivi internazionali su un tema tutt'altro che marginale, che parte tuttavia, qui come oltre oceano, da osservazioni sostanzialmente minimaliste: cioè da un appena percettibile incremento delle osservazioni di rachitismo carenziale, 126 casi in 10 anni in Australia; 104 casi in 2 anni in Canada; 65 casi pubblicati tra il 1975 e il 1985 in USA e poi 106 tra il 1986 e il 2003. La grandissima maggioranza dei casi riportati nella letteratura italiana riguarda migranti, o comunque situazioni eccezionali.

Per chi è vissuto in un'epoca in cui il rachitismo carenziale, da latte vaccino o da latte formulato non "fortificato", era la regola piuttosto che l'eccezione, e rappresentava tuttavia una malattia facilmente prevenibile e curabile e senza esiti, questo aspetto limitato potrebbe apparire come uno dei tanti problemi che una pediatria senza più malattie agita ogni tanto per sentirsi viva.

In realtà le cose sono assai più consistenti e complesse.

Concedendomi qualche ripetizione rispetto a quanto già largamente esposto nel lavoro di Baroncelli e collaboratori, per cercare di ri-contestualizzare la serie delle osservazioni riportate, e da cui tutto questo importante, quasi rivoluzionario movimento di revisione ha preso l'avvio, cercherò di esporre alcune riflessioni aggiuntive, che in sostanza rinforzano, io credo, i messaggi contenuti nel testo.

IL PASSAGGIO DALLA CLINICA (RACHITISMO, OSTEOPENIA) ALLA MISURA DEL LIVELLO EMATICO DI 25-OH-D

Nel 2003, partendo proprio dalle osservazioni di un più o meno rilevante riemergere del rachitismo nell'Occidente ricco (in realtà, nell'Oriente povero, come l'Afghanistan e in genere nel mondo musulmano, dove la donna è totalmente nascosta dagli abiti e il bambino del primo anno vive dentro casa, il rachitismo è altrettanto diffuso quanto lo era nell'Europa povera della prima metà del secolo scorso; ma questo è un discorso lontano da noi), la AAP raccomandava una supplementazione vitaminica (400 UI/die) in tutti i bambini che non ricevessero latte fortificato (cioè in pratica negli allattati al seno), iniziando entro la fine del secondo mese, e continuando poi fino all'adolescenza².

Nel 2008, con l'appoggio del progresso tecnico per il dosaggio di 25-OH-D, il *Drug and Therapeutics Committee* della *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* ridefiniva i limiti di laboratorio indicativi di un stato carenziale. Per la *deficienza severa* (responsabile di patologia clinica, rachitismo e ipocalcemia), valori <125 nmol/l (5 ng/ml); per la *deficienza*, o *insufficienza* (bassa densità ossea nelle adolescenti, occasionale rachitismo nei lattanti di colore), valori >125 <337 nmol/l (>5 <15 ng/ml); per la *sufficienza* (assorbimento di calcio non ancora ideale, per l'adulto), valori <500 nmol/l (>15 <20 ng/ml); per l'*eccesso* (rischio di tossi-

cità), valori >250 nmol/l (100 ng/ml) e per l'*intossicazione* (ipercalcemia), valori >325 nmol/l (150 ng/ml)³.

Successivamente, in un workshop consensus del 2007, il livello di 15 ng/ml era stato tuttavia ritenuto eccessivamente basso ed era stato considerato prudente innalzarlo a 20 ng/ml⁴.

Su questa base, uno studio trasversale (*National Health and Nutrition Examination Survey*, NHNES III, su 2629 adolescenti di 12-19 anni) ha messo in evidenza, considerando solo gli adolescenti bianchi non ispanici, assieme a un livello medio di 25-OH-D di 36,1 ng/ml, senz'altro buono, un rischio di insufficienza (<20 ng/ml) ragionevolmente basso, pari al 5%⁵. (NB: in tutto questo ho preferito tenere in considerazione solo i valori riguardanti i maschi bianchi, non ispanici e non neri, dal momento che in Italia i "colorati" rappresentano una percentuale assai piccola della popolazione, e ben definibile come frazione "a rischio"; in questo, i valori a cui faccio riferimento e un poco anche il taglio di questo mio "commento", si scostano da quelli di Baroncelli; in effetti, nei neri e negli "ispanici" il livello medio di 25-OH-D è alquanto più basso e la percentuale di adolescenti con valori <20 ng/ml alquanto più alta).

Le cose cambiano, come efficacemente sottolineato nel lavoro di Baroncelli, se si scelgono parametri molto diversi; cioè se si va in cerca non più di valori "sufficienti", ma dei valori "ottimali". Uno studio sull'adulto ha suggerito che tali valori siano da collocare

tra 30 e 50 ng/ml, e dunque che siano da considerare “insufficienti” (in realtà forse potrebbero essere definiti “sub-ottimali”) non solo i valori <20 ng/ml ma tutti quelli <30 ng/ml⁵.

In effetti, ponendo un cut-off a 30 ng/ml, si trova che solo gli adulti al di sopra di questo valore presentano un'inibizione massimale di paratormone e che in questi soggetti si registra una ridotta incidenza di fratture rispetto a quelli con valori <30 ng/ml; dunque, a quanto pare, un migliore bilancio del metabolismo calcico e della qualità dell'ossificazione⁶.

Così, scegliendo questo cut-off, una ricerca⁷ (NHNES 2001-2004, su 9757 arruolati), sostanzialmente contemporanea alla precedente, ha trovato: **a**) valori di “deficienza” (<15 ng/ml) sempre molto bassi per tutte le età (da 0% a un massimo di 5% nelle adolescenti); ma invece, **b**) valori di “insufficienza” (<30 ng/ml) “inevitabilmente” assai più elevati anche tra i soli “bianchi non ispanici” rispetto alla valutazione precedente: diversa nelle varie età, nelle diverse stagioni e nei due sessi, ma sempre assai vicina al 50% circa della popolazione studiata. La prevalenza di deficienza e di insufficienza cresce significativamente con l'età, in tutti i gruppi etnici⁸.

Lo scivolamento verso l'alto dal limite inferiore della “accettabilità”, da 15 nmol/ml a 20 nmol/ml, poteva apparire soltanto un passaggio cauto, dettato da prudenza. Il salto da 20 nmol/ml a 30 nmol/ml, invece, cambia di colpo il panorama (apparente) dello stato di salute della popolazione, pur basato su osservazioni obiettive, risulta almeno in parte arbitrario e comunque tale da aprire prospettive sinora mai considerate, “medicalizzanti”, di impegno pubblico (quanto meno di una “fortificazione” degli alimenti).

Tutto questo è una specie di “sorpresa”, in qualche modo difficile da digerire. Malgrado le riserve (marginali!) che ho qui sopra avanzato, più che altro per capire (io stesso) e digerire più lentamente i perché e i percorsi di questo “salto”, rimangono però chiare e concrete le linee generali di tutto questo fermento, basato su ac-

quisizioni “meta-cliniche”, che possono essere così riassunte: metà della popolazione occidentale di razza caucasica (specialmente la componente femminile) ha valori sub-ottimali di vitamina D; questo si associa a livelli di salute migliorabili, su alcuni aspetti, solo statistici ma non marginali: la qualità media dell'ossificazione, della funzionalità respiratoria, della pressione arteriosa, il rischio di frattura, di tumore, di malattia autoimmune⁹; e sarebbe certamente desiderabile che, con poca spesa, o con un minimo di vita all'aperto in più, tutti potessero trovarsi ai livelli che la ricerca biologica indica come ottimali.

Più facile da dire che da fare: ma forse per l'infanzia e l'adolescenza, momenti della vita che sembrano condizionarne anche l'avvenire, qualcosa si può fare; e spetta ai pediatri farlo.

I FATTORI DI RISCHIO E L'ASSOCIAZIONE CON SOVRAPPESO, OBESITÀ E SINDROME METABOLICA

I fattori di rischio emergono chiaramente dalle due ricerche NHNES riportate^{7,8}.

Dalla prima ricerca (sugli adolescenti) si ricava che il colore scuro della pelle è il fattore di rischio principale (x 20); che la povertà è il secondo fattore di rischio (x 3); che le femmine sono più a rischio dei maschi (x 2); infine, che il sovrappeso e l'obesità, e il tempo (>4 h/die) passato alla televisione sono fattori di rischio aggiuntivi, non marginali⁵.

Dalla seconda ricerca (su tutta l'età dello sviluppo) si ricava ancora che i soggetti con livelli di 25-OH-D <30 ng/ml bevono meno latte, perdono più tempo alla televisione, pesano mediamente di più e sono più spesso obesi; ma anche che hanno mediamente livelli di calcemia più bassi, concentrazioni di paratormone più elevate, valori di pressione arteriosa più elevati, un più basso livello di HDL-colesterolo e una prevalenza più alta di proteina C reattiva fuori norma⁷.

Perché uno stato carenziale sia più comune nei colorati è abbastanza ov-

vio (protezione della melanina nei riguardi degli UV, selezione genetica negativa dei recettori); perché sia più comune negli obesi è ancora ovvio (deposito di 25-OH-D nel tessuto adiposo); perché sia più comune nelle femmine è forse meno chiaro (c'entra anche qui, un poco, l'adipe?); perché sia più comune nei poveri è la solita fortuna che si accanisce.

Di tutto questo, l'associazione con la più grave epidemia di obesità è l'aspetto forse più importante, solo in parte compreso, forse nemmeno abbastanza valorizzato dal lavoro di Baroncelli e collaboratori. C'è anche il fatto che, se la 25-OH-D si accumula nel grasso, l'implementazione con vitamina D consigliata può non essere sufficiente per correggere il difetto negli obesi¹⁰.

LA RIVISITAZIONE DEI FABBISOGNI DI VITAMINA D

Per ottenere con ragionevole sicurezza valori quanto meno sufficienti in tutti i lattanti, già nel 2003, l'indicazione era stata quella di fornire a tutti, dai primi mesi di vita in poi, 400 UI di vitamina D. Più recentemente³, si raccomanda di iniziare la somministrazione di vitamina D già nei primi giorni di vita (agli allattati al seno, ma anche ai bambini allattati al poppatoio, fintanto che la quantità di latte formulato fortificato non si avvicini ai 1000 ml/die); alternativamente di fornire alla mamma che allatta 4000-6400 UI di vitamina D al giorno. Un fabbisogno maggiore, 800 UI/die, è indicato per i lattanti di colore e per i pretermine.

Ma il punto “rivoluzionario” non è tanto quello di raccomandare una supplementazione nel lattante al seno, già condiviso anche dalla Società Italiana di Neonatologia; e nemmeno quello di una supplementazione più precoce e più intensiva di quella raccomandata nel 2003, quanto dall'osservazione che, in realtà, quelli a cui la vitamina continua a fare difetto non sono tanto i bambini piccoli, ma sono gli adolescenti, gli adulti e, molto di più, i vecchi (che non la sintetizzano quasi più).

Poiché non è pensabile continuare

a dare le gocce di vitamina a tutti, ogni mattina, dalla nascita in poi, né di assicurarsi del numero dei minuti trascorsi alla luce del sole e della quantità di superficie cutanea esposta (e poiché comunque queste raccomandazioni non raggiungerebbero che una parte della popolazione, quella privilegiata, che già oggi appare la meno esposta a carenza), altre strategie vanno elaborate e poi controllate, come quella di fortificare i prodotti caseari e la farina di grano, oppure quella di ricorrere a dosi "urto", dimostratesi, su campione, non pericolose ed efficaci, anche in età avanzata (100.000 UI di vitamina D₃, ogni 3 mesi)¹¹. Quanto al rischio di ipervitaminosi (molto comune al tempo in cui il lattante riceveva anche 1.000.000 UI più volte nel corso del primo anno di vita), questo sembra molto lontano: la somministrazione di 10.000 UI al giorno di D₃ (in sostanza 300.000 UI al mese) per 5 mesi non produce effetti tossici né valori pericolosi di 25-OH-D nel sangue¹².

Questa progressiva medicalizzazione e (iper?)valutazione del fabbisogno e dell'opportunità di estendere la raccomandazione di supplementazione alla gravida e all'adulto vanno comunque ancora intese come "sperimentali"; e ci viene raccomandato di monitorare i livelli di 25-OH-D ai soggetti trattati con dosi più alte di vitamina D (quando?), e di raccogliere informazioni popolazionistiche in diverse parti del mondo.

In ogni modo, se teniamo conto degli anni che ci sono voluti per convincere tutti (anche i ginecologi) che il lattante non doveva dormire a faccia in giù, e del tempo che è passato, dal 2003 al 2008, perché le raccomandazioni sulla somministrazione di vitamina D ai lattanti al seno attraversassero l'Atlantico, possiamo bene immaginare che per tutti questi approfondimenti, e per una presa di posizione più generalizzata e condivisa, ci vorrà il suo tempo.

Intanto, però, ogni singolo pediatra sa come può comportarsi, correttamente, e in vantaggio dei suoi assistiti, se vuole.

Tutto questo merita tre diversi livelli di lettura:

1. L'aspetto ecologico. Il cambia-

mento della vita negli ultimi 50 anni ha in qualche modo stravolto l'equilibrio biologico dell'uomo "moderno": **a)** che mangia troppo e male, perché il cibo è disponibile in eccesso, ma il cibo buono costa troppo (dove obesità, ipertensione, diabete, specie nei poveri); **b)** che non fa più figli per mille motivi socio-culturali-economici che sarebbe lungo, difficile e conflittuale esaminare (dove la rottura della famiglia e della catena educativa dei bambini); **c)** che è esposto a un eccesso di inquinanti sempre più pervasivi e invisibili, dalle nano-polveri agli *endocrine disruptor* (dove effetti per ora prevalenti sulla patologia oncologica e sulla sfera sessuale, ma forse anche sul versante neuro-psichico); **d)** infine, che non si muove, non lavora, e non vive più all'aria aperta (dove un effetto sui livelli di vitamina D lungo l'intero corso della vita).

2. L'intervento popolazionistico, possibile o doveroso. La necessità, non essendo possibile, e comunque non di pertinenza della medicina, di modificare il modello di vita, di intervenire, artificiosamente, per correggere, sia pure con misure tappabuchi, questa diffusa sub-carenza. Fino a che il bambino è bambino, si potrà pensare alla somministrazione giornaliera (o più semplicemente periodica, con quelle che una volta si sarebbero chiamate dosi "semiurto" di 50.000-100.000 UI, per os, certamente più facili da accettare); ma dopo, se non si vogliono lasciare fuori dai vantaggi della medicalizzazione della vita i "poveri" (che sono anche i meno colti, i più disattenti, i più sfortunati), l'intervento dovrebbe consistere nella "fortificazione" di alimenti. Ma anche questa misura è tutt'altro che di semplice applicazione. Da una parte, le pratiche di fortificazione sinora sperimentate hanno dato risultati popolazionistici tutt'altro che soddisfacenti, dall'altra, sebbene l'intervallo tra valori ottimali e valori tossici di 25-OH-D sia molto largo, la possibilità di effetti statistici negativi sulla popolazione non può mai essere completamente allontanata. Un effetto di danno, per non pochissimi soggetti (probabilmente con recettori ad alta af-

finità) c'è stato, un po' più di 50 anni fa, in Inghilterra, per il latte da bere "troppo rafforzato"; e, forse, c'è stato un aumentato rischio statistico per gli effetti secondari del rinforzo con acido folico, recentemente, in Canada¹³. Non è irrilevante, diversamente da quanto si riteneva in passato, utilizzare la vitamina D₂ (ergocalciferolo, di origine vegetale) o la D₃ (colecalciferolo, di origine animale): quest'ultima, per pari valori di UI, ha un'efficacia valutata di circa 3 volte maggiore¹⁰.

3. La dimensione epigenetica del fenomeno, ovvero la peculiarità dell'intervento precoce, in pediatria. Il difetto di vitamina D in gravidanza non è usualmente tenuto in considerazione: questo è invece associato a difetto di crescita del feto, parto pretermine, ipertensione materna (di maggiore rilevanza, naturalmente, nei soggetti di colore, immigrati). Nel primo anno di vita un difetto di vitamina D si associa a rachitismo, a causa dell'eccezionale bisogno di assorbire calcio per consentire la rapidissima crescita dello scheletro in questa età (il problema, dopo la fortificazione dei lattini di formula, riguarda, nel nostro Paese, quasi esclusivamente i figli di immigrati, sia per il loro maggior fabbisogno di vitamina D sia per alcune loro abitudini di vita, che comportano un'insufficiente esposizione al sole della donna e del bambino).

Tuttavia, la somministrazione di dosi "di rinforzo", come si usava un tempo, in questa età e comunque nei primi anni di vita, esercita un significativo effetto a distanza, di tipo preventivo (diminuzione delle malattie autoimmuni e di alcuni tumori). Dopo questa età, nell'adolescente, una carenza di vitamina D ha essenzialmente effetti subclinici, rilevabili solo in termini statistici, e tuttavia non trascurabili (maggiore frequenza di malattie autoimmuni, di schizofrenia, di depressione); e così accade anche nell'età adulta (maggiore incidenza di ipertensione, pneumopatia ostruttiva, fratture) e nel vecchio (incapacità di sintesi endogena della vitamina, osteopenia, cadute, fratture multiple)^{7,8,14}.

Tutto questo è di acquisizione molto

recente. Per il pediatra (ma anche per la salute dell'uomo) deve esser considerato particolarmente significativo il fatto che (come accade per l'obesità) si sia messo in luce che l'intervento in età prenatale e nei primissimi anni di vita produce effetti biologici di tipo protettivo a distanza, quanto meno sulle malattie autoimmuni, sul rischio oncologico, e sullo sviluppo neuro-psichico. Questo suggerisce un effetto epigenetico stabile, cioè una modificazione, persistente nei tempi lunghi, dell'espressione di alcuni geni, analogamente a quanto è stato dimostrato, nell'animale e nell'uomo, circa gli effetti a distanza della nutrizione, in eccesso o in carenza, nel periodo prenatale o immediatamente postnatale.

E, naturalmente, richiama il pediatra di famiglia (ma anche il ginecologo) alla sua funzione; che sta diventando sempre più una funzione di educazione e di prevenzione, quanto meno nutrizionale e sanitaria.

Indirizzo per corrispondenza:

Franco Panizon
e-mail: franco@panizon.it

Bibliografia

1. Baroncelli GI, Vierucci F, Bertelloni S, Vancore T, Vierucci G. Apporti consigliati di vitamina D: un "ritorno al passato". *Medico e Bambino* 2010;29:237-45.
2. Gartner LM, Greer FR; American Academy of Pediatrics, Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics* 2003;111:908-10.
3. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Ferrez Collett-Solberg P, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
4. Norman AW, Buillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:204-5.
5. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddler. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:505-12.
6. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics, Section of Breastfeeding; American Academy of Pediatric Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D de-

ciency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142-52.

7. Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implication of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial US adolescent population: the National Health and Nutritional Examination Survey III. *Pediatrics* 2009;123:797-803.

8. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and association of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004.

9. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentration of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.

10. Arms LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387-91.

11. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469-75.

12. Vieth R. Why the optimal requirement of vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:575-9.

13. Osterhues A, Holzgreve W, Michels KB. Shall we put the world on folate? *Lancet* 2009;374:959-61.

14. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.