



LA VITAMINA D OGGI: TUTTO QUELLO CHE È IMPORTANTE CONOSCERE

VITAMIN D DEFICIENCY

HOLICK MF

N Engl J Med 2007;357:266-81

Fonti e metabolismo della vitamina D

La fonte naturale di vitamina D, come tutti sanno, è il sole: l'esposizione diretta per 10 minuti delle braccia e delle gambe al sole ne fornisce circa 3000 UI, contro alcune centinaia di unità (da 100 a 1000) fornite dai pesci (la dose più alta la dà il salmone "selvaggio") e dai funghi, e contro 20 misere unità date dal tuorlo d'uovo. È la cute che, sotto l'azione dei raggi ultravioletti, trasforma il 7-deidrocolesterolo in vitamina D, colecalciferolo (che però un'eccessiva esposizione degrada in prodotti inattivi), che poi il fegato idrossida a 25-OH-D (25-idrossicolecalciferolo) e che infine il rene converte rapidamente nella sua forma attiva 1,25(OH)₂D (1,25-deidrossicolecalciferolo). L'effetto principale della vitamina è costituito dall'assorbimento intestinale del calcio (che sale dal 10-15% del calcio alimentare in carenza di vitamina al 30-40% in situazione ottimale).

Valori normali ed epidemiologia della carenza

Il livello di 25-OH-D nel siero è considerato l'indice più attendibile della situazione di carenza o replezione: valori sotto i 20 ng/ml sono considerati espressivi di *deficienza*, valori tra 20 e 30 sono considerati ancora *insufficienti*, valori tra 30 e 60 sono considerati *preferibili* e quelli sopra i 100 *pericolosi* (sopra i 150 si considera di essere di fronte a un *avvelenamento*). Questi valori non sono arbitrari, ma sono stati calcolati sulla base del loro effetto sull'assorbimento del calcio intestinale (che è sub-ottimale per valori <20 ng/ml) e sulla produzione compensatoria di paratormone (che è egualmente molto elevata per i bassi valori e che libera calcio dall'osso producendo osteopenia). Resta il fatto che dal 40% al 100% dei soggetti indagati, a tutte le età, presentano valori di 25-OH-D deficienti o insufficienti. Questo vale specialmente per gli anziani e per le donne in menopausa con osteoporosi. Ma anche tra gli adolescenti, maschi e femmine, bianchi, ispanici e neri, negli USA, livelli di 25-OH-D <20 sono stati trovati in poco meno della metà dei soggetti testati. All'equatore i livelli di 25-OH-D sono mediamente "robusti", ma nelle zone temperate o anche subtropicali dove si sta molto coperti da vestiti, come in Nord Africa, Turchia o Emirati Arabi, almeno il 30% dei bambini e degli adulti presenta livelli di vitamina D nell'ambito della carenza (<20 ng/ml).

Vitamina D, densità ossea, forza muscolare, mialgie

Esiste una relazione diretta tra livelli di 25-OH-D e densità ossea, a tutte le età, ma nell'anziano questo si traduce in frattura. Dopo i 50 anni il 22% dei maschi e il 47% delle donne andranno incontro a fratture da osteoporosi. Nell'età avanzata la somministrazione sistematica di 800 UI

di vitamina D + calcio dimezza il rischio di frattura. Mentre l'osteoporosi non provoca dolore, lo provoca invece l'osteomalacia, per un'iperidratazione della matrice di collagene demineralizzata: il dolore è elicetabile con una pressione sullo sterno o sulla tuberosità tibiale.

La carenza di vitamina D si associa anche a debolezza muscolare e a mialgie; nei soggetti carenti la forza muscolare viene migliorata dalla somministrazione di vitamina D; una metanalisi su 5 trial clinici su un totale di 1237 soggetti ha dimostrato che la somministrazione di 800 UI dimezza il rischio di caduta; negli anziani ricoverati il rischio cala del 72%. Il 93% delle persone, dai 10 i 65 anni, che arrivano in ospedale per dolori muscolari, o ossei, o per fibromialgia o per sindrome della stanchezza cronica o depressione sono risultati carenti di vitamina D.

Effetti della vitamina D

non correlati al metabolismo del calcio

Le cellule del sistema immunitario del cervello, prostata, mammella, e di altri tessuti posseggono recettori per 1,25(OH)₂D e sono in grado di attivare la 25-OH-D. Per altro verso, 1,25(OH)₂D controlla più di 200 geni, coinvolti nei meccanismi di proliferazione, differenziazione, apoptosi, angiogenesi, tendenzialmente controllandoli (diminuzione della proliferazione, induzione della differenziazione). Non devono dunque sorprendere le osservazioni epidemiologiche e cliniche che documentano un effetto protettivo della vitamina D (e/o dell'esposizione ai raggi solari) nei riguardi di alcune malattie tumorali, autoimmuni e neuro-psichiche.

Il rischio di linfoma di Hodgkin, di cancro del colon, del pancreas, della prostata, dell'ovaio, della mammella è maggiore nelle persone che vivono a latitudini elevate; il rischio di tumore del colon, della prostata, della mammella è aumentato dal 30% al 50% nei soggetti con valori di 25-OH-D <20 ng/ml. Le ricerche sul cancro del colon sono le più numerose e rigorose, e dimostrano sia una relazione inversa tra cancro e concentrazione sierica di 25-OH-D sia l'efficacia preventiva dell'assunzione di vitamina. Nelle donne l'assunzione di vitamina D dimezza il rischio di cancro della mammella. Nei bambini e nei giovani adulti l'esposizione al sole conferisce una protezione del 40% contro il rischio di linfoma non-Hodgkin.

Allo stesso modo la vita a latitudini elevate aumenta il rischio di diabete tipo 1, di sclerosi multipla e di malattia di Crohn. Viceversa, l'essere vissuti nei primi 10 anni al di sotto del 35° parallelo riduce del 50% il rischio di sclerosi multipla (*NB*: è questa la prima di una serie di osservazioni, riportate in questa review, che dimostrano un effetto particolare, quasi epigenetico, dell'efficacia protratta nel corso della vita di esposizioni o somministrazioni in età tenera o in gravidanza). Il rischio di questa malattia decresce poi del 41% per ogni aumento di 20 ng di vitamina D al di sopra dei 24 ng; e infine, le donne che ricevono più di 400 UI hanno una riduzione del 42% del rischio di andare incontro a questa malattia. Simili osservazioni riguardano anche l'artrite reumatoide.

Interessante il fatto che, di per sé, la somministrazione di vitamina D anche nel solo periodo infantile, e addirittura la somministrazione alla madre in gravidanza, siano risul-



tate, a posteriori, efficaci rispettivamente nella prevenzione del diabete tipo 1 (-80%!) e nella produzione di autoanticorpi anti-insulina. Per converso, nei bambini con valori di vitamina D nell'ambito della deficienza, il rischio di diabete tipo 1 aumenta del 200% (!).

Non basta (anche se non c'entra): la somministrazione di vitamina D + calcio riduce l'insulino-resistenza e diminuisce del 32% l'insorgenza di diabete tipo 2, mentre la carenza di vitamina D aumenta il rischio di sindrome metabolica.

Sotto lo stesso segno: la vitamina D, ovvero l'esposizione ai raggi ultravioletti, arriva a normalizzare l'ipertensione (con una diminuzione media di 6 mmHg sia a carico della PA massima che della PA minima), mentre la deficienza di vitamina D si associa con lo scompenso cardiaco congestizio e con l'aumento di proteina C reattiva e di IL-10 (possibile rapporto tra questi effetti e quelli sulla patologia autoimmune-infiammatoria).

Non basta: la somministrazione di vitamina D durante la gravidanza e nelle prime età della vita soddisfa l'attività del recettore trascrizionale della vitamina D a livello cerebrale e può essere importante per lo sviluppo del cervello e per mantenere una buona funzionalità cerebrale anche nella vita adulta. Nei fatti, una deficienza in vitamina D è risultata associata sia alla depressione che alla schizofrenia.

Infine: i figli di donne che abitano nei centri cittadini che hanno bassi livelli di vitamina D in gravidanza hanno un maggior rischio di malattie con wheezing nell'età dello sviluppo; viceversa le persone con valori di 25-OH-D <35 ng/ml hanno una FEV1 mediamente superiore (+176 ml) ai controlli.

Cause di carenza

La mancata esposizione al sole è la causa naturale di carenza: nell'anziano la povertà in colesterolo del sottocutaneo induce comunque un naturale fattore di ipovitaminosi da difetto di produzione endogena. L'esposizione al sole delle braccia e delle gambe per un periodo dai 5 ai 30 minuti (in funzione del colore della pelle, della stagione, della latitudine) un paio di volte alla settimana è considerata sufficiente.

Gli alimenti hanno un ruolo marginale. Tuttavia il bambino del primo anno, in rapida crescita, può andare incontro a ipovitaminosi se riceve un latte non fortificato (il latte materno, dunque, diventa paradossalmente un fattore di rischio).

L'obesità, i farmaci che attivano i recettori degli steroidi, l'insufficienza renale, sono fattori specifici che producono insufficienti livelli di vitamina D.

Strategie di trattamento e prevenzione

Nel 1999 lo *Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes* del *Food and Nutrition Board* suggeriva, per un adeguato apporto di vitamina D, 200 UI fino ai 50 anni di età, 400 UI dai 51 ai 70 anni e 600 UI oltre i 71 anni. Tuttavia, in assenza (come è ormai comune) di una sufficiente esposizione al sole, molti esperti suggeriscono un fabbisogno alquanto più consistente, di circa 1000 UI al dì per bambini, ragazzi e

adulti. Nei bambini con deficit vitaminico è suggerita la somministrazione di D₂ 50.000 UI, una volta alla settimana per 8 settimane, e poi ogni 15-30 giorni; oppure di 1000 UI di D₃ (ovvero 3000 di D₂). Una strategia efficace e sicura per mantenere livelli di 25-OH-D >20 ng/ml è quella di somministrare una dose di 100.000 UI di vitamina D₃ ogni 3 mesi.

La somministrazione di 4000 UI di vitamina D alle donne che allattano mantiene in loro un livello sierico >30 ng/ml e garantisce un apporto sufficiente al bambino. In Canada le linee guida correnti raccomandano la somministrazione sistematica di 400 UI di vitamina D₃ al giorno a tutti i bambini dalla nascita in poi.

Commento

Questa splendida review contiene tutto quello che bisogna sapere, oggi, sulla vitamina D: che è abbastanza di più di quello che si poteva sapere ieri. Ieri, anzi avant'ieri, il rachitismo (e la tetania rachitogena) erano eventi comuni, di tutti i giorni, nei bambini allattati al poppatoio. Il rachitismo è scomparso con i lattii formulati "fortificati"; e, malgrado gli allarmi fastidiosamente ripetuti, rimane malattia degli immigrati (pelle scura e/o scarsa esposizione al sole), mentre i casi autoctoni sono, se ce ne sono, più rari di ogni altra "malattia rara". Invece i bassi valori sierici di 25-OH-D, che non sono abbastanza bassi per dare il rachitismo, ma che non aiutano a viver bene, sono la regola, a tutte le età, e specialmente nei vecchi; quanto meno interessano la metà circa della popolazione. Come mai?

Forse è sbagliato, arbitrario, indicare a 20 ng/ml il valore limite, inferiore, della norma? Pare proprio di no: con valori più alti si sta meglio, l'osso è più forte, i muscoli più tonici, il cervello meno disposto a depressione, il sistema immune meno distratto, i tumori più rari. Probabilmente tutti questi effetti potevano essere considerati "di lusso" nel tempo dei tempi, quando la vita era tanto più povera, più semplice e più corta; e ancora più probabilmente, a quei tempi, gli uomini prendevano tutto il sole necessario, coltivando i campi, seguendo le greggi, pescando, facendo la guerra, andando a caccia, lavorando all'aperto. Fatto sta che, nella vita artificiale che ci troviamo a fare oggi, sembra da troppi indizi opportuno, a tutte le età, assumere una supplementazione, artificiale come la nostra vita, di vitamina D. Semmai le tendenze più recenti suggeriscono di alzare ulteriormente il valore di 20 ng/ml. Con valori ancora più alti (>30 ng/ml) si sta "ancora un po' meglio": quantomeno l'assorbimento del calcio è ancora migliore.

Di più, per noi pediatri: la vitamina D è più importante che in ogni altro momento della vita durante lo sviluppo embrio-fetale e nei primi anni: data in quei periodi, produce qualcosa di simile a un imprinting epigenetico e previene molte comuni malattie dell'adolescenza e dell'adulto; e forse aiuta perfino a sviluppare il cervello.

È ora di voltar pagina.