

## Vitamina D: i dati che cambiano convinzioni diffuse

Oltre alla ben nota funzione regolatoria dell'assorbimento e metabolismo di calcio e fosforo, essenziali per la salute delle ossa, gli studi epidemiologici avevano attribuito alla vitamina D un ruolo nella performance muscolare, nel mantenimento di un sistema immunitario efficiente e persino un effetto protettivo contro malattie cardiovascolari e tumori, facendone lievitare la prescrizione. Purtroppo, però, alla verifica scientificamente più rigorosa i benefici attesi sono stati confermati solo in minima parte e i risultati insoddisfacenti degli studi controllati randomizzati (RCT) restringono notevolmente le condizioni in cui oggi la terapia con vitamina D trova piena giustificazione.

**Fonti.** L'80% circa della vitamina D origina in seguito all'azione dei raggi UV (lunghezza d'onda 290-315 nm)<sup>1</sup> sul 7-deidrocolesterolo presente nella cute, con formazione di vitamina D<sub>3</sub> (*coleciferolo*). Alle nostre latitudini, queste condizioni si verificano in primavera e in estate tra le 10 e le 15 (ore "solari"). Per la diversa inclinazione dell'asse terrestre, la finestra oraria di esposizione efficace si restringe in autunno sino quasi annullarsi in inverno. Il vetro e i filtri solari con fattore di protezione  $\geq 15$  bloccano i raggi UV. In estate, l'esposizione di viso, collo e arti per 10-15 minuti 2-3 volte la settimana stimola una sufficiente produzione di vitamina D, mentre in primavera e autunno, esponendo viso, avambracci e mani, sono necessari 20-30 minuti 3-4 volte la settimana<sup>2</sup>. Una permanenza di oltre 7 giorni al mare riduce il rischio di carenza nel corso dell'anno<sup>2</sup>. La vitamina D presente negli alimenti sotto forma di D<sub>2</sub> (*ergocalciferolo*) o D<sub>3</sub> fornisce il 20% circa della vitamina D corporea ed è stabile a conservazione e cottura<sup>3</sup>. Gli oli di pesce, i pesci grassi e le uova ne costituiscono una buona fonte. Indicativamente, un cucchiaino di olio di fegato di merluzzo copre il fabbisogno di 12 giorni, 100 g di salmone o di sgombro hanno un contenuto di vitamina D sufficiente per 2 giorni, mentre 50 g di tonno (peso netto medio di una lattina da 80 g) e due uova sopperiscono al fabbisogno di 1 giorno. Per essere pienamente attiva, la vitamina D viene sottoposta a due idrossilazioni: la prima nel fegato in posizione 25 per formare il 25 idrossicolecalciferolo (25OHD o *calcidiolo*), la seconda nel rene in posizione 1 per formare l'1 $\alpha$ ,25-diidrossicolecalciferolo (*calcitriolo*).

**Carenza.** Nei bambini, durante il primo anno di vita è prevista una integrazione con vitamina D per prevenire il deficit e il rachitismo. L'uso di abiti molto coprenti o di filtri solari anti UV, poco tempo trascorso all'aperto, comportano una ridotta sintesi cutanea di vitamina D e aumentano il rischio di carenza, tanto quanto un insufficiente apporto alimentare. Un deficit di vitamina D si può verificare anche in caso di malassorbimento (es. celiachia, colite ulcerosa), di aumentato catabolismo legato a farmaci (es. antiepilettici, corticosteroidi), di ridotta sintesi o elevate perdite (es. insufficienza epatica o renale gravi). Negli anziani ospiti di strutture residenziali o confinati in casa, per l'insufficiente apporto alimentare, lo scarso assorbimento intestinale e la ridotta mobilità, è sempre presente una ipovitaminosi D che richiede una integrazione specifica. La carenza di vitamina D può essere asintomatica o manifestarsi con dolori muscoloscheletrici o debolezza muscolare (astenia).

**Controllo della vitamina D.** La rilevazione epidemiologica di bassi livelli di vitamina D in popolazioni affette da diabete, ipertensione, sclerosi multipla e alcuni tipi di tumore aveva portato ad ipotizzare un ruolo della carenza di vitamina D nello sviluppo di queste malattie e quindi alla speranza di ridurre l'incidenza con una terapia sostitutiva. La misurazione dei livelli plasmatici di vitamina D (25OHD) ha così raggiunto una larghissima diffusione. Gli ultimi studi hanno però escluso che il deficit di vitamina D possa essere la causa delle malattie osservate e limitano l'esecuzione dell'esame ai soggetti con mialgie e astenia e a quelli senza sintomi, ma con fattori predisponenti alla carenza (malassorbimento, aumentato catabolismo, ridotta sintesi). Negli anziani residenti in strutture protette e nei pazienti in trattamento con bifosfonati, non è necessario controllare i livelli di vitamina D dal momento che la supplementazione è prevista dagli usuali schemi terapeutici.

**Normalità o insufficienza?** Sulla definizione dei livelli di normalità e sulle conseguenti indicazioni alla integrazione esistono importanti divergenze tra le varie Società scientifiche. Gli esperti dell'*Institute of Medicine* americano hanno stabilito in 16-20 ng/ml il livello di 25OHD sotto il quale iniziare la supplementazione<sup>4</sup>. La linea-guida dell'*Endocrine Society* americana, la più seguita (anche in Italia), ha mantenuto la definizione di carenza sotto i 20 ng/ml, ma ha introdotto il concetto di "insufficienza" per livelli

compresi tra 20 e 30 ng/ml, innalzando il limite di normalità a 30 ng/ml<sup>5</sup>. La differenza tra i due documenti ha ricadute pratiche enormi sul numero di persone da trattare. Considerando i dati riscontrati nella maggioranza dei laboratori italiani, estendere il trattamento sostitutivo all'area della presunta "insufficienza" significa applicare una etichetta di anormalità al 90% degli adulti<sup>6</sup>. Tuttavia, le conclusioni della linea-guida della *Endocrine Society* sono contestabili in quanto non sono sostenute da evidenze forti, cioè da studi clinici su esiti come cadute o fratture, ma si basano su due soli studi di bassa qualità (uno di farmacodinamica sull'assorbimento del calcio e uno strumentale sull'osso di cadaveri) e sul presupposto (rivelatosi errato) della assoluta innocuità della vitamina D<sup>6</sup>. Peraltro, RCT recenti indicano chiaramente come correggere la presunta "insufficienza" non produca vantaggi per la salute. Il primo studio, realizzato su donne in menopausa, ha dimostrato che 800 UI/die di vitamina D portano a livelli ritenuti normali anche in base ai criteri più restrittivi, ma non si traducono in un aumento della densità minerale ossea, in una riduzione delle cadute o in un miglioramento della funzione muscolare<sup>7</sup>. Nel secondo studio condotto in anziani ultra70enni, il trattamento con 60.000 UI/mese non ha migliorato la funzione muscolare e si è associato ad un aumento del rischio di cadute<sup>8</sup>.

**Correggere l'insufficienza non apporta i benefici attesi.** Due meta-analisi hanno valutato gli effetti del trattamento con vitamina D sugli eventi (cadute, malattie cardio- e cerebrovascolari, tumori) che gli studi epidemiologici avevano associato a bassi livelli di vitamina D (<20 ng/ml). Nei 20 RCT esaminati (su oltre 29.500 soggetti), la vitamina D non ha ridotto il rischio di cadute, il rischio cardiovascolare, cerebrovascolare e di cancro<sup>9,10</sup>, né ha modificato il rischio globale di fratture così come l'incidenza di fratture di femore in soggetti residenti in comunità. L'unico effetto favorevole sulle fratture è stato ottenuto somministrando vitamina D e calcio in anziani istituzionalizzati.

**Tossicità.** La vitamina D ha un indice terapeutico elevato, ma se assunta in quantità eccessive può indurre mobilitazione del calcio dalle ossa e causare ipercalcemia. A rischio sono i pazienti trattati con dosi farmacologiche di vitamina D (es. ipoparatiroidi) che vengono sottoposti a regolari controlli della calcemia. Una integrazione giornaliera di 1.000 UI è ampiamente nei limiti di sicurezza.

**Principi attivi e schemi di trattamento.** La vitamina D<sub>3</sub> (*colecalfiferolo*) è identica a quella prodotta nella cute ed è commercializzata in formulazioni iniettabili e orali. La D<sub>2</sub> (*ergocalciferolo*), disponibile in fiale per uso orale o intramuscolare, ha effetti simili alla vitamina D<sub>3</sub>, ma è meno studiata e non vi è accordo sulle metodiche di dosaggio. Il 25 idrossicolecalciferolo (*calcifediolo* o *calcidiolo*), metabolita 25-idrossilato della vitamina D<sub>3</sub>, è disponibile solo in gocce e ha indicazione elettiva nei pazienti con malattie epatiche, ma può essere preferibile alla vitamina D<sub>3</sub> anche nei casi di malassorbimento per la migliore biodisponibilità<sup>11</sup>. Il *calcitriolo* è il metabolita sintetico attivo della vitamina D ed è di esclusivo impiego nei pazienti con insufficienza renale grave. Nei neonati, il dosaggio raccomandato di vitamina D a fini preventivi è di 400 UI/die. Negli adulti, per ridurre il rischio di fratture si usano dosi giornaliere di 700-800 UI (come negli studi con esito positivo). La somministrazione di quantità elevate singole o ravvicinate è stata messa in discussione dagli unici due studi pubblicati che hanno dimostrato un aumento di cadute e fratture negli anziani trattati con alte dosi orali o parenterali di vitamina D<sup>12,13</sup>. La via orale è sempre di scelta; la via parenterale andrebbe riservata ai casi di malassorbimento per os (es. malattie infiammatorie intestinali) scegliendo dosi di 100.000 UI ogni 3-4 mesi, risultate sicure diversamente dalle dosi annuali<sup>14</sup>.

## A cura del dott. Mauro Miselli

### Bibliografia

1. Rosen CJ. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 364:248-54.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
3. Osteoporosis Australia. Calcium, vitamin D and osteoporosis. [www.osteoporosis.org.au](http://www.osteoporosis.org.au).
4. Ross AC et al. IOM (Institute of Medicines) 2011. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press.
5. Holick MF et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-30.
6. Maestri E et al. Vitamina D nella pratica clinica. Pacchetti informativi sui farmaci, n.1 Marzo 2016.
7. Hansen KE et al. Treatment of vitamin D insufficiency in post-menopausal women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175:1612-21.
8. Bischoff-Ferrari HA et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176:175-83.
9. Reid IR et al. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383:146-55.
10. Bolland MJ et al. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabet Endocrinol* 2014; 2:307-20.
11. Jetter A et al. Pharmacokinetics of oral vitamin D (3) and calcifediol. *Bone* 2014; 59:14-9.
12. Smith H et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women- a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology* 2007; 46:1852-7.
13. Sanders K et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *BMJ* 2003; 326:469-74.
14. Trivedi DP et al. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in community: randomized double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326:469-74.