

SERIE EDITORIALE

Disease **M**anagement

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

Vitamina D

**Tutto ciò che avreste
voluti sapere e non avete
mai osato chiedere**

Maria Luisa Brandi, Raffaella Michieli



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

© Copyright 2015 by Pacini Editore SpA – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico

Pacini Editore
Via A. Gherardesca 1
56121 Pisa
www.pacineditore.it
info@pacineditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Qualsiasi informazione sui farmaci e loro impiego dovrà essere adeguatamente verificata dal lettore sulle schede tecniche (RCP), nella letteratura e nella pratica clinica.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org



Indice

Prima Parte: Sezione introduttiva	5
Cenni storici relativi alla vitamina D	5
Fisiologia e metabolismo della vitamina D e significato clinico nell'uomo	6
Fattori che determinano la carenza di vitamina D	9
Attività svolta a livello osseo	12
Attività svolta a livello extra-scheletrico	13
Prevenzione e trattamento del deficit di vitamina D e correlazione con il trattamento dell'osteoporosi	15
Orientamenti clinici per la gestione dell'osteoporosi (nota 79; ruolo della vitamina D)	18
Seconda Parte: Sezione Domande e Risposte	21
Terza Parte: Key-points	27

Autrici



Maria Luisa Brandi

Endocrinologa, Ricercatrice di fama internazionale e Docente universitaria. Maria Luisa Brandi ha lavorato negli Stati Uniti e nel Regno Unito e collabora con le più importanti istituzioni di ricerca nel mondo. Dirige l'Unità di Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo nell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi a Firenze, con un interesse particolare all'osteoporosi, alle sue cause, alle strategie per prevenirla e ai provvedimenti terapeutici per curarla. Da alcuni anni collabora con la Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie per la definizione del rischio di fratture da fragilità e per la prevenzione delle stesse.

Raffaella Michieli

Medico di Medicina Generale a Mestre (VE), Segretaria Nazionale della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie e Responsabile dell'Area Salute della Donna, ha collaborato alla stesura del primo rapporto sullo "Stato di salute delle donne in Italia" all'interno della Commissione del Ministero della Salute. Già responsabile della Segreteria dell'UEMO (Unione Europea Medici di Medicina Generale) e dell'*Equal Opportunity Working Group*, è attiva in tutti gli ambiti della salute di genere che diffonde anche attraverso il suo lavoro di formazione presso la Scuola di Formazione Specifica in Medicina Generale. Ricercatrice di Health Search, collabora con i colleghi epidemiologi e ricercatori per lo sviluppo delle carte del rischio di frattura in Italia.





Prima Parte: Sezione introduttiva

Cenni storici relativi alla vitamina D

Si ritiene che l'uomo sia stato a conoscenza fin dall'antichità della molecola che oggi conosciamo come vitamina D. La prima descrizione scientifica di un deficit di vitamina D, cioè di rachitismo, è stata fornita nel 17° secolo sia dal dottor Daniel Whistler (1645), sia dal professor Francis Glisson (1650). Un importante passo avanti nella comprensione dei fattori causali del rachitismo è stato lo sviluppo, nel periodo 1910-30, della nutrizione come scienza sperimentale e la scoperta dell'esistenza delle vitamine. Considerando il fatto che attualmente si ammette che la forma biologicamente attiva della vitamina D, cioè l'1,25-diidrossicolecalciferolo (1,25 diidrossivitamina D3 o calcitriolo), sia un ormone steroideo, è piuttosto buffo che la vitamina D, attraverso un incidente storico, sia stata classificata appunto come vitamina. Fu nel 1919-20 che Sir Edward Mellanby, lavorando con cani allevati esclusivamente in interni (in assenza di luce solare o ultravioletta), mise a punto una dieta che gli permise di stabilire inequivocabilmente che il rachitismo era causato da un deficit di una componente presente in tracce nella dieta. Nel 1921 scrisse: "L'azione dei grassi nel rachitismo è dovuta a una vitamina o a un fattore accessorio del cibo che essi contengono, probabilmente identico alla vitamina liposolubile". Inoltre stabilì che l'olio di fegato di merluzzo era un ottimo prodotto antirachitico.

Poco dopo E.V. McCollum e colleghi osservarono che facendo gorgogliare ossigeno attraverso una preparazione della "vitamina liposolubile" erano in grado di distinguere tra la vitamina A (che era inattivata) e la vitamina D (che manteneva l'attività). Nel 1923 Goldblatt e Soames trovarono che quando un precursore della vitamina D a livello della pelle (7-deidrocolesterolo) veniva irradiato con luce solare o luce ultravioletta, veniva prodotta una sostanza equivalente alla vitamina liposolubile.

Hess e Weinstock confermarono il detto che "la luce è uguale a vitamina D". Essi escisero una piccola porzione di pelle di rat-

to, irradiata con luce ultravioletta e poi alimentarono con essa un gruppo di ratti affetti da rachitismo. La pelle che era stata irradiata fornì una protezione assoluta contro il rachitismo, mentre la pelle non irradiata non fornì alcuna protezione; chiaramente, questi animali erano stati in grado di produrre attraverso l'irradiazione UV adeguate quantità di "vitamina liposolubile", suggerendo che essa non era un componente essenziale della dieta. In studi paralleli, Steenbock e Black, presso il Dipartimento di Biochimica dell'Università del Wisconsin, scoprirono che il cibo per topi che era stato irradiato con luce ultravioletta aveva anche acquisito proprietà antirachitiche. Tuttavia a causa del rapido avanzamento della scienza della nutrizione – e la scoperta delle famiglie di vitamine idrosolubili e liposolubili – fu rapidamente stabilito che il fattore antirachitico doveva essere classificato come una vitamina.

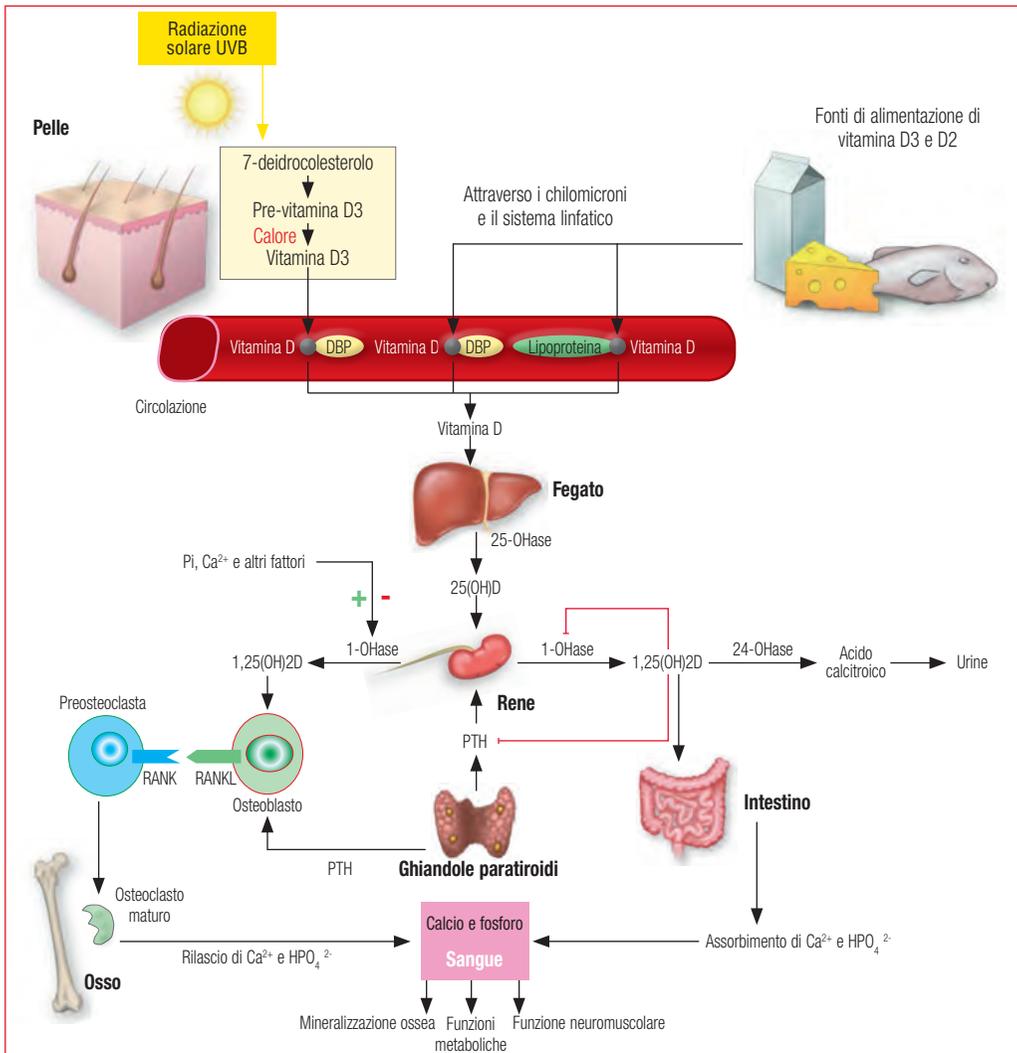
La struttura chimica delle varie forme di vitamina D fu determinata nel 1930 nel laboratorio del professor Adolf Otto Reinhold Windaus presso l'Università di Göttingen in Germania. Il professor Windaus ricevette il Premio Nobel per la Chimica nel 1928 per il suo lavoro sugli steroli e la loro relazione con le vitamine. La vitamina D₂, che fu prodotta mediante irradiazione ultravioletta dell'ergosterolo, fu caratterizzata chimicamente nel 1932. La vitamina D₃ non fu caratterizzata chimicamente fino al 1936, quando fu dimostrato che derivava dall'irradiazione ultravioletta del 7-deidrocolesterolo. Praticamente in quegli stessi anni la componente antirachitica dell'olio di fegato di merluzzo fu dimostrata essere identica alla vitamina D₃ appena caratterizzata. Questi risultati stabilirono chiaramente che la sostanza antirachitica denominata vitamina D era chimicamente uno steroide, più precisamente un seco-steroido.

Riferimento bibliografico

DeLuca HF. *History of the discovery of vitamin D and its active metabolites*. Bonekey Rep 2014;3:479.

Fisiologia e metabolismo della vitamina D e significato clinico nell'uomo

La vitamina D esercita la sua attività endocrina per mantenere l'omeostasi del calcio su almeno tre organi, il rene, l'intestino tenue e l'osso, attraverso l'azione della sua forma attiva plasmatica (1,25-diidrossivitamina D o calcitriolo) e del recettore della vitamina D (*vitamin D receptor*, VDR). La vitamina D deriva in gran parte dall'esposizione al sole della cute, a livello della quale le radiazioni UVB convertono il

**FIGURA 1.**

Rappresentazione schematica della fotoproduzione e del metabolismo della vitamina D e dei vari effetti biologici del metabolita attivo 1,25(OH)₂D sul metabolismo del calcio, del fosforo e dell'osso.

La vitamina D è prodotta dalla pelle per l'esposizione alle radiazioni UVB o viene ingerita con la dieta. La vitamina D (D d'ora innanzi comprende sia la vitamina D2 sia D3) viene convertita dalla vitamina D-25 idrossilasi (25-OHase) nel fegato in 25-idrossivitamina D (25(OH)D). Quest'ultima poi viene convertita nei reni dalla 25-idrossivitamina D-1 α -idrossilasi (1-OHase) nella 1,25-diidrossivitamina D (1,25(OH)₂D). La 1,25(OH)₂D migliora l'assorbimento intestinale del calcio e del fosforo ed è riconosciuta dal suo recettore nell'osteoblasto, in modo da causare un aumento dell'espressione dell'attivatore del recettore del fattore nucleare κ B ligando (RANKL). Quest'ultimo lega il RANK presente sui preosteoclasti, inducendo 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. Inoltre, la 1,25(OH)₂D inibisce l'azione 1-OHase renale e stimola l'espressione renale della 25(OH)D-24-idrossilasi (24-OHase). L'induzione della 24-OHase catabolizza la 1,25(OH)₂D in acido calcitrico biologicamente inattivo e solubile in acqua (da Holick, 2006, mod.).

7-deidrocolesterolo a pre-vitamina D₃, che alla temperatura corporea isomerizza a vitamina D₃ (o colecalciferolo) (Fig. 1). Nel plasma la vitamina D e ciascuno dei suoi metaboliti sono prevalentemente legati alla “proteina di legame della vitamina D” (*vitamin D binding protein*, DBP). La vitamina D viene attivata attraverso due reazioni di idrossilazione consecutive catalizzate da specifici enzimi P450. La prima idrossilazione, che si verifica a livello del carbonio in posizione 25, ha luogo nel fegato da parte della vitamina D 25-idrossilasi (CYP2R1) a formare il pro-ormone 25-idrossivitamina D. A causa delle sue proprietà relative alla solubilità e al legame alla DBP, il livello di questo metabolita nel siero è quello che riflette meglio lo stato della vitamina D. La seconda idrossilazione si verifica a livello del carbonio in posizione 1 da parte della 25-idrossivitamina D-1alfa-idrossilasi renale (CYP27B1) ed è responsabile della sintesi del metabolita biologicamente attivo, la 1,25-diidrossivitamina D. Questo metabolita ha la più elevata affinità per il VDR nucleare rispetto a qualsiasi altro metabolita della vitamina D. Poiché la 25-idrossilazione rappresenta una tappa non limitante dell’attivazione della vitamina D, se non in presenza di una grave insufficienza epatica, nella maggior parte degli individui la regolazione della sintesi renale di 1,25-diidrossivitamina D svolge un ruolo chiave nel mantenimento dell’omeostasi del calcio e del fosfato.

La principale funzione fisiologica della vitamina D è quella di facilitare l’assorbimento intestinale del calcio. In effetti, i livelli plasmatici di 1,25-diidrossivitamina D mostrano una chiara relazione positiva con l’assorbimento intestinale del calcio.

L’omeostasi minerale ossea è mantenuta dalle azioni dei tre principali tipi di cellule dell’osso: gli osteoblasti, ovvero le cellule che formano l’osso, gli osteoclasti, cioè le cellule deputate al riassorbimento osseo, e gli osteociti, il tipo di cellule più numeroso presente nell’osso e responsabile della sensibilità agli stimoli meccanici e di altre proprietà dell’osso. Una grave carenza di vitamina D determina il rachitismo nei bambini o l’osteomalacia negli adulti (quando la crescita delle ossa è cessata) a causa di un ritardo nella mineralizzazione. Anche se vi è una notevole evidenza che l’attività fondamentale della vitamina D in questa condizione è di aumentare a livello intestinale l’assorbimento di calcio e di fosfato, la vitamina D esercita anche un’azione diretta sugli osteoblasti attraverso la 1,25-diidrossivitamina D plasmatica e il VDR, stimolando l’espressione di RANKL per indurre l’osteoclastogenesi e il riassorbimento osseo. Questa azione migliora il flusso di calcio dall’osso nel compartimento plasmatico per mantenere l’omeostasi del calcio plasmatico.

Riferimenti bibliografici

Bendik I, Friedel A, Roos FF, Weber P, Eggersdorfer M. *Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health*. Front Physiol 2014;5:248.

Bikle DD. *Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications*. Chem Biol 2014;21:319-29.

Holick MF. *Resurrection of vitamin D deficiency and rickets*. J Clin Invest 2006;116:2062-72.

Jones G. *Metabolism and biomarkers of vitamin D*. Scand J Clin Lab Invest Suppl 2012;243:7-13.

Morris HA. *Vitamin D activities for health outcomes*. Ann Lab Med 2014;34:181-6.

Fattori che determinano la carenza di vitamina D

Le carenze nutrizionali sono di solito il risultato di una inadeguatezza alimentare, un diminuito assorbimento e/o un aumento del fabbisogno o dell'escrezione. Una carenza di vitamina D può verificarsi quando l'assunzione dietetica abituale è scarsa, l'esposizione alla luce solare è limitata, i reni non possono convertire la 25-idrossivitamina D nella sua forma attiva o l'assorbimento della vitamina D da parte del tratto digestivo è insufficiente. Diete carenti di vitamina D sono associate ad allergia al latte, intolleranza al lattosio, ovo-vegetarianismo e veganismo.

Alcuni gruppi di popolazione adulta sono particolarmente a rischio di un inadeguato apporto di vitamina D (Tab. I). Va tenuto presente

TABELLA I.

Le principali cause di carenza di vitamina D (da Alshahrani et al., 2013, mod.).

Causa	Esempio
Sintesi cutanea ridotta	Protezione solare, pigmento della pelle, stagione/ora del giorno, invecchiamento
Diminuzione assorbimento	Fibrosi cistica, malattia celiaca, morbo di Crohn, bypass gastrico, farmaci che riducono l'assorbimento del colesterolo
Aumento del sequestro	Obesità (BMI > 30)
Aumento del catabolismo	Anti-convulsivanti, glucocorticoidi
Allattamento al seno	Senza supplementazione di vitamina D
Diminuzione della sintesi di 25-idrossivitamina D	Insufficienza epatica
Aumento della perdita urinaria di 25-idrossivitamina D	Proteinuria nefrosica
Diminuzione della sintesi di 1,25-diidrossivitamina D	Insufficienza renale cronica
Malattie ereditarie	Resistenza alla vitamina D

che alle nostre latitudini circa l'80% del fabbisogno di vitamina D è garantito dall'irradiazione solare e il restante 20% viene assicurato dall'alimentazione.

La radiazione ultravioletta UVB con una lunghezza d'onda di 290-320 nanometri penetra la pelle scoperta e converte il 7-deidrocolesterolo cutaneo in previtamina D3, che a sua volta diventa vitamina D3 (colecalfiferolo). La stagione, l'ora del giorno, la copertura nuvolosa, la presenza di smog, il contenuto di melanina della pelle e l'uso di creme solari sono tra i fattori che influenzano l'esposizione alle radiazioni UV e la sintesi della vitamina D. Una copertura nuvolosa completa riduce l'energia UV del 50%; l'ombra (compresa quella prodotta da un grave inquinamento) la riduce del 60%. I raggi UVB non penetrano il vetro, per cui l'esposizione al sole attraverso una finestra non determina la produzione di vitamina D. Le creme solari con fattore di protezione solare (SPF) di 8 o più sembrano bloccare i raggi UV che producono vitamina D. I fattori che influenzano l'esposizione alle radiazioni UV e le ricerche condotte finora sulla quantità di esposizione al sole necessaria per mantenere adeguati livelli di vitamina D rendono difficile fornire linee guida generali. È stato suggerito da alcuni ricercatori, ad esempio, che circa 15-30 minuti di esposizione al sole tra le ore 10 e le ore 15 almeno due volte alla settimana a livello del viso, delle braccia, delle gambe o della schiena senza protezione solare di solito portano a una sufficiente sintesi di vitamina D e che l'uso moderato di lettini abbronzanti che emettono il 2-6% di radiazioni UVB è altrettanto efficace. Gli individui con esposizione al sole limitata devono aggiungere buone fonti di vitamina D alla loro dieta o assumere una supplementazione farmacologica per raggiungere i livelli sierici adeguati.

La vitamina D è disponibile in due forme, D2 (ergocalciferolo) e D3 (colecalfiferolo), che differiscono chimicamente solo nella struttura della catena laterale. La vitamina D2, di origine vegetale, è prodotta dall'irradiazione UV dell'ergosterolo, la vitamina D3, di origine animale, è prodotta dall'irradiazione del 7-deidrocolesterolo presente nella cute. Le due forme sono state tradizionalmente considerate equivalenti in base alla loro capacità di curare il rachitismo e, infatti, la maggior parte delle fasi coinvolte nel metabolismo e nell'azione della vitamina D2 e della vitamina D3 sono identiche. Entrambe le forme aumentano in maniera efficace i livelli sierici di 25(OH)D. Al momento non si possono trarre conclusioni definitive su eventuali differenti effetti di queste due forme di vitamina D, anche se sembra che a dosi nutrizionali le vitamine D2 e D3 siano equivalenti, ma a dosi elevate la vitamina D2 sia meno potente.

Gli anziani sono a maggior rischio di sviluppare insufficienza di vitamina D sia perché con l'invecchiamento la pelle non può sintetizzare la vitamina D in modo efficiente (a parità di esposizione solare il soggetto anziano ne produce circa il 30% in meno), sia perché tendono a passare più tempo in casa, sia perché possono avere un insufficiente apporto dietetico di vitamina D. Si calcola, ad esempio, che negli Stati Uniti circa la metà degli anziani con fratture dell'anca possa avere livelli sierici di 25-idrossivitamina D < 30 nmol/l.

Individui costretti a casa, donne che indossino lunghe vesti e copricapi per motivi religiosi e persone con occupazioni che limitino l'esposizione al sole è improbabile che ottengano un adeguato apporto di vitamina D dalla luce solare. Poiché, come si è detto, la conversione del 7-deidrocolesterolo avviene a seguito dell'esposizione della cute a raggi ultravioletti UVB di specifica lunghezza d'onda e la luce solare è caratterizzata dalla presenza di queste radiazioni solo per un numero limitato di ore, che peraltro varia in relazione alla stagione e alla latitudine, si ritiene ad esempio che in Italia la produzione di vitamina D legata all'esposizione solare sia trascurabile nei mesi invernali.

Dal momento che la vitamina D è una vitamina liposolubile, il suo assorbimento dipende dalla capacità dell'intestino di assorbire i grassi alimentari. Gli individui che hanno una ridotta capacità intestinale di assorbire i grassi potrebbero richiedere una supplementazione maggiore di vitamina D. Il malassorbimento dei grassi è associato a una serie di condizioni mediche, tra cui alcune forme di epatopatie, la fibrosi cistica, la malattia celiaca e la malattia di Crohn, così come la colite ulcerosa quando vi sia interessamento dell'ileo terminale. Inoltre, le persone con alcune di queste condizioni potrebbero avere introiti più bassi di alcuni alimenti, come i prodotti lattiero-caseari ricchi di vitamina D.

Un indice di massa corporea ≥ 30 è associato a livelli sierici di 25-idrossivitamina D inferiori rispetto ai soggetti non obesi; le persone obese possono avere bisogno di un maggior apporto di vitamina D per ottenere livelli di 25-idrossivitamina D paragonabili a quelle di peso normale. L'obesità non influisce sulla capacità della pelle di sintetizzare la vitamina D, ma una maggiore quantità di grasso sottocutaneo sequestra la maggior parte della vitamina e modifica il suo rilascio in circolo. Gli individui obesi che hanno subito un intervento chirurgico di bypass gastrico possono diventare carenti di vitamina D nel tempo senza un apporto sufficiente di questo nutriente attraverso alimenti o integratori, dal momento che una parte del piccolo intestino superiore in cui la vitamina D viene as-

sorbita viene bypassato e la vitamina D viene mobilizzata nel siero dai depositi adiposi possono non essere sufficienti a compensare questa condizione con il passare del tempo.

Riferimenti bibliografici

Alshahrani F, Aljohani N. *Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity*. *Nutrients* 2013;5:3605-16.

Wimalawansa SJ. *Vitamin D in the new millennium*. *Curr Osteoporos Rep* 2012;10:4-15.

Attività svolta a livello osseo

I dati attuali dimostrano che la carenza di vitamina D contribuisce all'eziologia di almeno due malattie metaboliche dell'osso, l'osteomalacia e l'osteoporosi. L'osteomalacia, o il rachitismo nei bambini, deriva da un'alterazione della mineralizzazione e può essere risolta con la normalizzazione dell'omeostasi del calcio e del fosfato plasmatico. La vitamina D agisce appunto attraverso la sua attività di regolazione dell'omeostasi del calcio e del fosfato plasmatico, proteggendo l'organismo dallo sviluppo dell'osteomalacia. Una grande messe di dati clinici indica che un adeguato stato vitaminico D, rappresentato da livelli sierici di 25-idrossivitamina D > 30 ng/ml, contribuisce a proteggere l'organismo dall'osteoporosi, aumentando la densità minerale ossea (BMD) e riducendo il rischio di fratture. La fisiologia ossea dipende dall'attività dei 3 principali tipi di cellule dell'osso, nonché dall'interazione con il sistema emopoietico del midollo osseo. Gli osteoblasti sono le cellule che formano l'osso e hanno un'origine mesenchimale. Gli osteociti sono il tipo cellulare più numeroso, sono indovati nella minerale ossea e anch'essi hanno un'origine mesenchimale. Infine, gli osteoclasti sono le cellule deputate al riassorbimento osseo e hanno un'origine emopoietica. L'attività diretta della vitamina D, meglio caratterizzata a livello delle cellule ossee, è l'azione della 1,25-diidrossivitamina D sugli osteoblasti tesa ad attivare l'osteoclastogenesi e il riassorbimento osseo. Questa azione contribuisce a mantenere l'omeostasi del calcio e del fosfato plasmatico. La 1,25-diidrossivitamina D attiva il VDR a livello degli osteoblasti, aumentando l'espressione del RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*). Il RANKL sulla superficie degli osteoblasti si lega al RANK espresso sulla superficie delle cellule progenitrici degli osteoclasti. Questa via metabolica per l'attivazione del riassorbimento osseo dipende dall'espressione di VDR da parte degli osteoblasti.

L'espressione di molti geni chiave per la maturazione degli osteoblasti e la deposizione di sostanza minerale è modulata dalla 1,25-diidrossivitamina D per lo più attraverso una maggiore espressione genica di proteine fondamentali per l'omeostasi del tessuto osseo, come il collagene di tipo I, la fosfatasi alcalina e l'osteocalcina. Avere adeguati livelli di vitamina D è indispensabile per il mantenimento di appropriati livelli di calcio e fosfato nei liquidi extracellulari, condizione necessaria per garantire un buon livello di mineralizzazione ossea. Questo spiega perché la carenza di vitamina D produce a livello osseo gravi conseguenze cliniche che si traducono in una riduzione della massa ossea (sia per un secondario aumento del turnover osseo, sia per la deficitaria mineralizzazione della componente osteoide) e in un aumento del rischio di fratture, in particolare di femore.

Riferimenti bibliografici

Ryan JW, Anderson PH, Turner AG, et al. *Vitamin D activities and metabolic bone disease*. Clin Chim Acta 2013;425:148-52.

Turner AG, Anderson PH, Morris HA. *Vitamin D and bone health*. Scand J Clin Lab Invest Suppl 2012;243:65-72.

Wacker M, Holick MF. *Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation*. Nutrients 2013;5:111-48.

Attività svolta a livello extra-scheletrico

La possibilità di effetti extrascheletrici della 1,25-diidrossivitamina D è stata suggerita dalla scoperta, negli anni '80, della presenza del VDR in tessuti e cellule che non erano coinvolti nel mantenimento dell'omeostasi del calcio, compresi pancreas, cute, placenta, cervello e cellule T attivate (Tab. II). Recettori per la vitamina D sono presenti sulle cellule muscolari, sebbene la loro espressione tenda a diminuire con l'avanzare dell'età. È noto da tempo che la vitamina D è in grado di stimolare la produzione di proteine muscolari, ma soprattutto di attivare alcuni meccanismi di trasporto del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico, che sono essenziali nella contrazione muscolare. In condizioni di ipovitaminosi D sono stati spesso descritti quadri di miopatia dei muscoli prossimali degli arti, di sarcopenia e di riduzione della forza muscolare, con disturbi dell'equilibrio e con conseguente aumento del rischio di cadute e quindi di fratture, specie in età senile.

L'importanza che la vitamina D ha al di fuori del tessuto scheletrico è evidenziata anche dalla dimostrazione della presenza

TABELLA II.		
Tessuti che esprimono recettori della vitamina D (da Norman, 2008, mod.).		
Adipe	Rene	Ipofisi
Surrene	Fegato (nel feto)	Placenta
Osso	Polmone	Prostata
Midollo osseo	Linfociti B e T	Retina
Cervello	Muscolo cardiaco	Cute
Mammella	Muscolatura embrionale	Stomaco
Cellule neoplastiche	Muscolatura liscia	Testicolo
Cartilagine	Osteoblasta	Timo
Colon	Ovaio	Tiroide
Epididimo	Cellula beta-pancreatica	Utero
Follicolo pilifero	Paratiroide	
Intestino	Parotide	

dell'enzima 1-alfa-idrossilasi in numerosi tipi di cellule. L'attività 1-alfa-idrossilasica (che rappresenta la capacità di produrre 1,25-diidrossivitamina D) è presente nei macrofagi attivati, negli osteoblasti, nei cheratinociti ed è stata documentata anche a livello prostatico, del colon e della mammella. Questa attività sostiene una produzione locale di 1,25-diidrossivitamina D che non vanta alcun ruolo nella omeostasi calcica ma che sembrerebbe invece implicata nei meccanismi di regolazione della crescita cellulare, compresa quella tumorale. Studi sui cheratinociti indicano che 1,25-diidrossivitamina D determina una marcata diminuzione della loro proliferazione e un aumento della differenziazione. Nelle cellule della linea monocito-macrofagica l'attivazione 1-alfa-idrossilasica della vitamina D determina la produzione di una proteina battericida, la catelicidina, e funzioni paracrine di modulazione dei linfociti T e B.

Si noti inoltre come all'interno delle cellule con attività 1-alfa-idrossilasica sia prevista anche un'attività 24-idrossilasica al fine di regolare l'eventuale iperproduzione endogena di calcitriolo, mediante la produzione di un metabolita inattivo della vitamina D, l'acido calcitroico. Molte delle evidenze in ambito extra-scheletrico, derivando da studi osservazionali, indicano associazioni tra stato vitaminico D e patologie nelle quali non è ancora possibile definire un ruolo di causa ed effetto. Apparirà inoltre evidente la necessità di ulteriori trial clinici che valutino specificamente gli effetti della supplementa-

zione con vitamina D. Comunque, considerati i molteplici potenziali benefici, risulta importante prestare una maggiore attenzione alla prevenzione e al trattamento del deficit di vitamina D.

Riferimenti bibliografici

Bouvard B, Annweiler C, Sallé A, et al. *Extraskeletal effects of vitamin D: facts, uncertainties, and controversies*. Joint Bone Spine 2011;78:10-6.

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

Norman AW. *From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health*. Am J Clin Nutr 2008;88:491S-499S.

Wolden-Kirk H, Gysemans C, Verstuyf A, et al. *Extraskeletal effects of vitamin D*. Endocrinol Metab Clin North Am 2012;41:571-94.

Prevenzione e trattamento del deficit di vitamina D e correlazione con il trattamento dell'osteoporosi

Nonostante non sia stata ancora acquisita un'adeguata standardizzazione dei metodi di dosaggio, la concentrazione sierica di 25-idrossivitamina D è considerata il miglior indicatore clinico delle riserve di vitamina D nell'organismo.

Non vi è ancora un consenso unanime sui livelli sierici raccomandati di 25-idrossivitamina D. Tuttavia le linee guida italiane ritengono che il limite inferiore di adeguati livelli di 25-idrossivitamina D debba essere pari a 30 ng/ml (Tab. III). Il cut-off di 25-idrossivitamina D proposto per una salute scheletrica ottimale è il livello che normalizza il PTH e ottimizza l'assorbimento intestinale del calcio. Diversi studi hanno dimostrato che i livelli di PTH sono correlati in maniera inversa con quelli di 25-idrossivitamina D e che i livelli di PTH hanno un plateau a livello di stato stazionario minimo quando i livelli sierici di 25-idrossivitamina D aumentano al di sopra di 30 ng/ml. In

TABELLA III.

Interpretazione dei livelli ematici di vitamina D in base ai livelli sierici di 25(OH)D (da Adami et al., 2011, mod.).

Condizione	ng/ml	nmol/l
Normale	30-100	75-250
Insufficienza	20-30	50-75
Deficit	< 20	< 50
Eccesso	> 100	> 250
Intossicazione	> 150	> 375

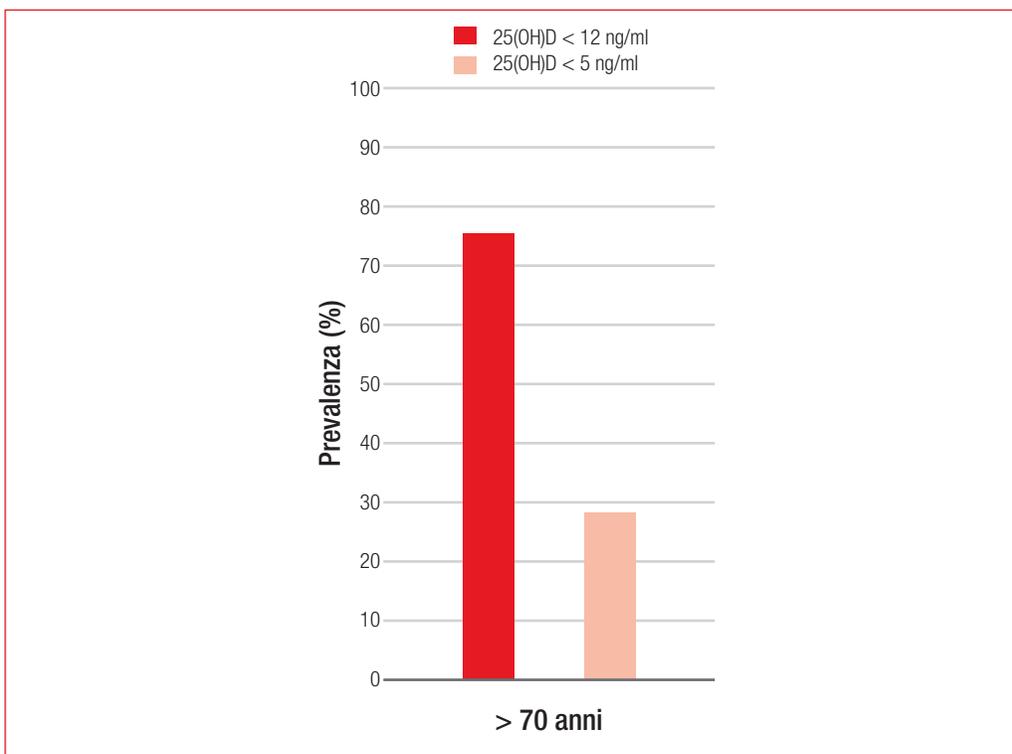


FIGURA 2.

Prevalenza dell'ipovitaminosi D nella popolazione anziana italiana (da Isaia et al., 2003, mod.).

presenza di livelli sierici di 25-idrossivitamina D compresi tra 20 e 30 ng/ml si parla di insufficienza e di carenza vitaminica D quando i valori sono inferiori a 20 ng/ml. In Italia la carenza di vitamina D è molto frequente, in particolare nella popolazione anziana e durante il periodo invernale; in uno studio multicentrico, il 76% delle donne italiane con > 70 anni presentava livelli sierici di 25-idrossivitamina D < 12 ng/ml alla fine dell'inverno (Fig. 2). Altri studi multicentrici internazionali hanno inaspettatamente rilevato una maggiore prevalenza di ipovitaminosi D nei paesi del Sud Europa (Italia, Grecia e Spagna). Tra l'altro, in Italia per il fatto che i cibi non vengano addizionati con vitamina D la correzione del deficit deve essere affidata alla supplementazione farmacologica.

Per quanto riguarda la relazione tra i livelli sierici di vitamina D e la salute dell'osso, molti studi osservazionali hanno dimostrato un rapporto tra più elevati livelli sierici di 25-idrossivitamina D e BMD o riduzione del rischio di frattura dell'anca. In uno studio NHANES III, che ha va-

lutato gli adulti di età ≥ 20 anni, livelli più elevati di 25-idrossivitamina D erano associati con una maggiore BMD in tutti i sottogruppi etnici. Più bassi livelli di 25-idrossivitamina D erano associati a un aumento del rischio di frattura dell'anca nelle donne in post-menopausa nel *Women's Health Initiative Observational Study* e negli uomini nella *Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) cohort*.

D'altra parte, è dimostrato che in ogni fase della vita un adeguato apporto dietetico di nutrienti fondamentali come il calcio e la vitamina D contribuisce a mantenere la salute delle ossa e a ridurre quindi il rischio di osteoporosi e di fratture in età avanzata. Le ossa contengono circa il 99% del calcio presente nell'organismo. Come si è visto, la regolazione dei livelli di calcemia è controllata principalmente dal PTH e dalla vitamina D. Il PTH provoca anche l'attivazione della vitamina D a livello renale, causando un maggiore assorbimento di calcio nell'intestino. Dalla letteratura arrivano numerose conferme sul fatto che bassi livelli di vitamina D rappresentano una condizione di rischio per perdita di BMD e per fratture, specie se associati a deficit di ormoni sessuali, e sull'utilità della supplementazione con vitamina D, purché praticata in soggetti carenti e a dosi adeguate. L'*US Preventive Services Task Force* è riuscita a documentare, con la supplementazione di vitamina D in associazione a quella con calcio, un'attesa significativa riduzione delle fratture in pazienti istituzionalizzati, condizione caratterizzata da un maggior stato carenziale di vitamina D. D'altra parte una recente metanalisi di Bischoff-Ferrari et al. ha evidenziato l'importanza di un'adeguata dose supplementare di vitamina D, osservando una significativa riduzione del rischio di fratture femorali (-30% circa) e di fratture non vertebrali in genere (-14% circa) solo per dosi giornaliere ≥ 800 UI, grazie alle quali si ottengono i necessari livelli sierici di 25-idrossivitamina D. La mancata concomitante correzione di un deficit di vitamina D in corso di trattamento con antiriassorbitivi riduce l'efficacia di questi ultimi, in termini sia densitometrici sia di prevenzione delle fratture. In particolare è stato osservato che gran parte dei non-responder al trattamento con antiriassorbitivi, cioè i pazienti che sono andati incontro a nuove fratture, non risultano aver ricevuto un trattamento concomitante con calcio e vitamina D. È stato infatti riportato che, se non si corregge una condizione di iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D, l'incremento densitometrico in seguito al trattamento con farmaci specifici per l'osteoporosi risulta inferiore.

Pertanto va sempre assicurata una supplementazione con vitamina D qualora si intraprenda un trattamento specifico per l'osteoporosi e le prime cose da verificare, qualora non si osservi il previsto

incremento densitometrico o il paziente si rifratturi nonostante la terapia, sono l'adeguatezza e l'aderenza al concomitante trattamento con vitamina D.

Riferimenti bibliografici

Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al.; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo*. Reumatismo 2011;63:129-47.

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al.; *A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention*. N Engl J Med 2012;367:40-9.

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

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.; Endocrine Society. *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911-30.

Isaia G, Giorgino R, Rini GB, et al.; *Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors*. Osteoporos Int 2003;14:577-82.

Vitamin D. Fact Sheet for Health Professionals. National Institutes of Health. Consultabile online su: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>.

Zhang V, Jiang X, Farukhi YZ, et al. *Vitamin D and calcium: what do we need to know?* Clin Obstet Gynecol 2013;56:654-8.

Orientamenti clinici per la gestione dell'osteoporosi (nota 79; ruolo della vitamina D)

Le linee guida dell'osteoporosi in Italia sono contenute nel documento della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) del 2012 (consultabili al sito: <http://www.siommmms.it/linee-guida-per-la-diagnosi-prevenzione-e-terapia-dellosteoporosi>) e nel documento dell'*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis* (ESCEO) e del *Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation* (IOF) del 2012 (consultabili al sito: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00198-012-2074-y>). In queste raccomandazioni viene chiaramente specificato che il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. Mentre i provvedimenti non farmacologici (dieta, attività fisica) e l'eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, igiene di vita) dovrebbero essere raccomandati a tutti, così come altre misure di intervento di carattere generale

(prevenzione dell'immobilizzazione, riduzione del rischio di caduta nei pazienti a rischio), l'utilizzo di farmaci specifici è condizionato dalla valutazione del rapporto rischio/beneficio. Al fine di determinare il rischio di frattura e quindi la soglia di intervento farmacologico, poiché il T-score normalmente utilizzato a fini diagnostici risulta inadeguato a fini terapeutici, è stato sviluppato dall'Università di Sheffield – con il supporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) – un algoritmo predittivo denominato FRAX (*Fractur Risk Assessment Tool*); tale algoritmo è disponibile sia online (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) sia come applicazione per PC, smartphone Apple e Android. Il FRAX calcola la probabilità a 10 anni di una frattura maggiore (anca, colonna vertebrale, omero o polso) e la probabilità a 10 anni di una frattura d'anca. Il rischio di frattura è calcolato basandosi su età, BMI e fattori di rischio dicotomici come precedente frattura patologica, storia familiare di frattura d'anca, fumo, uso a lungo termine di corticosteroidi, artrite reumatoide, altre cause di osteoporosi secondaria e consumo di alcol. Per ovviare ad alcuni limiti dello score FRAX, l'algoritmo è stato lievemente modificato nel cosiddetto *Derived Fracture Risk Assessment* (De-FRA; disponibile on-line all'indirizzo: <http://defra-osteoporosi.it>). Inoltre è stata assodata la potenzialità del database italiano Health Search come strumento per la valutazione del rischio di frattura nella popolazione italiana.

Tra i farmaci disponibili nel trattamento dell'osteoporosi vi sono i bisfosfonati, il denosumab, i SERM, il ranelato di stronzio e il PTH (teriparatide e PTH 1-84).

La prescrizione dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi è regolata in Italia dalla nota 79, che individua le condizioni di rischio per le quali tale prescrizione è a carico del SSN.

La nota specifica che, oltre a un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e l'eliminazione di condizioni ambientali e individuali favorevoli ai traumi, prima di avviare la terapia farmacologica, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3. In effetti, come si è detto in precedenza, l'apporto medio giornaliero di calcio con la dieta risulta insufficiente nella popolazione italiana, specie in età senile; addirittura, secondo i dati emersi nel XIV Congresso della SIOMMMS, tenuto a Roma dal 13 al 15 novembre 2014, l'80% della popolazione italiana è carente di vitamina D e ciò determina importanti ricadute sulla diffusione delle malattie dell'osso e sulla mortalità. In effetti recentemente uno dei Cochrane Summari-

es (i cui risultati sono riassunti online sul sito: http://summaries.cochrane.org/CD007470/ENDOC_vitamin-d-supplementation-for-prevention-of-mortality-in-adults), dedicato alla supplementazione con vitamina D, ha riportato che una metanalisi degli studi su tale tema, che ha coinvolto un totale di circa 95.000 persone, rivela che l'uso della vitamina D3, almeno nelle persone anziane (la maggior parte degli studi includeva donne di età > 70 anni), determina una riduzione della mortalità del 6%. Sicuramente queste carenze alimentari contribuiscono ad aumentare il rischio di osteoporosi, fratture osteoporotiche e morbilità generale. Le dosi di vitamina D da utilizzare variano in caso di trattamento, ovvero se l'obiettivo è quello di ripristinare i depositi di vitamina D o semplicemente si cerchi di prevenire l'insufficienza, cioè in soggetti in cui il deficit vitaminico D sia già stato corretto e la supplementazione sia finalizzata a prevenirne la recidiva. La supplementazione di vitamina D può essere effettuata con uguale efficacia con dosi equivalenti giornaliere, settimanali o mensili.

Riferimenti bibliografici

Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. *Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults*. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD007470.

Cianferotti L, Brandi ML. *Guidance for the diagnosis, prevention and therapy of osteoporosis in Italy*. Clin Cases Miner Bone Metab 2012;9:170-8.

Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al.; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. Osteoporos Int 2013;24:23-57

Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, et al. *Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients*. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3430-5.

Lapi F, Simonetti M, Michieli R, et al. *Assessing 5-year incidence rates and determinants of osteoporotic fractures in primary care*. Bone 2012;50:85-90.

Seconda Parte: Sezione Domande e Risposte

Ci sono sintomi che devono far sospettare una carenza di vitamina D?

La vitamina D è coinvolta in moltissimi processi fisiologici e i suoi recettori (VDR) sono distribuiti in tutto l'organismo. Per definizione, la carenza di vitamina D si configura quando i livelli ematici di 25(OH)D sono < 20 ng/ml (50 nmol/l), una condizione che nell'adulto sviluppa osteomalacia e che si accompagna generalmente a una riduzione della forza muscolare (ad esempio fatica a sollevare le braccia per pettinarsi o a camminare velocemente). I recettori della vitamina D, infatti, sono presenti anche a livello delle fibre muscolari e contribuiscono a regolare la nostra capacità di movimento, soprattutto di tipo rapido. Se l'osteomalacia è grave e si protrae nel tempo può comparire anche il dolore osseo.

Riferimento bibliografico

Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al.; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo*. Reumatismo 2011;63:129-47

Quando si deve fare il dosaggio ematico della vitamina D e quale forma va dosata?

Per valutare lo stato vitaminico D si raccomanda di dosare i livelli ematici di 25(OH)D: si parla di carenza (o deficit) quando i livelli risultano < 20 ng/ml (50 nmol/l), di insufficienza quando i livelli sono compresi tra 20 e 30 ng/ml (50 e 75 nmol/l) e di sufficienza per valori > 30 ng/ml (75 nmol/l). Il dosaggio della vitamina D non è raccomandato nella popolazione generale, in quanto non appare economicamente accettabile. Tuttavia, nei pazienti che presentano condizioni di rischio, la carenza di vitamina D deve essere accertata al fine di trattare adeguatamente i soggetti carenti e ripristinare i depositi di vitamina D.

Riferimento bibliografico

Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al.; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo*. Reumatismo 2011;63:129-47.

Quali sono le popolazioni a maggior rischio di carenza di vitamina D (o in cui la carenza va sospettata)?

- Popolazione anziana (> 65 anni), di ambo i sessi (la carenza spesso viene sottovalutata nel maschio).
- Soggetti obesi.
- Soggetti con limitata esposizione al sole.
- Soggetti con pelle scura (ad esempio afroamericani).
- Soggetti con malassorbimento dei grassi (ad esempio malattie infiammatorie intestinali, malattia celiaca, alcune epatopatie, by-pass gastrointestinale, ecc.).
- Soggetti con magrezza spiccata e/o disturbi dell'alimentazione (ad esempio anoressia).
- Soggetti con aumentate richieste di vitamina D (gravidanza, allattamento).
- Soggetti in trattamento con farmaci che interferiscono con il metabolismo della vitamina D (anticonvulsivanti, glucocorticoidi a lungo termine, antifungini, farmaci per il trattamento dell'AIDS, farmaci immunosoppressori).
- Soggetti con patologie che aumentano il metabolismo della vitamina D (alcuni linfomi, malattie granulomatose, iperparatiroidismo primario).
- Soggetti con patologie dermatologiche estese (ad esempio psoriasi, dermatite atopica, vitiligine).
- Soggetti con diminuita sintesi di vitamina D attiva (insufficienza renale cronica, grave insufficienza epatica).
- Soggetti con osteoporosi od osteomalacia note, oppure con frequenti fratture spontanee.
- Soggetti con storia familiare di fratture da fragilità ossea.

Riferimenti bibliografici

Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al.; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo*. Reumatismo 2011;63:129-47.

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

Prignano F. *Focus on vitamina D*. Progress in Nutrition 2014;16:143-51.

Qual è la dose giornaliera di vitamina D raccomandata nei pazienti anziani per la prevenzione della carenza di vitamina D?

La dose di colecalciferolo (vitamina D3) raccomandata negli anziani per la prevenzione della carenza di vitamina D può variare in base alla presenza di particolari condizioni caratterizzate da maggior rischio di carenza o da aumentato fabbisogno (ad esempio obesità, terapie corticosteroidi a lungo termine) ed è pertanto compresa tra 800 e 2.000 UI giornaliere (o equivalenti settimanali o mensili).

Riferimenti bibliografici

Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al.; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo*. *Reumatismo* 2011;63:129-47.

Bischoff-Ferrari HA. *Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes*. *Adv Exp Med Biol* 2014;810:500-25.

Qual è la forma di vitamina D preferibile nella prevenzione e nel trattamento della carenza di vitamina D?

Il colecalciferolo (o vitamina D3) è la forma nativa di vitamina D sintetizzata a livello cutaneo grazie all'irradiazione solare che viene accumulata nei tessuti adiposi per essere resa disponibile in funzione del fabbisogno dell'organismo. Per questo motivo, il colecalciferolo può essere somministrato anche settimanalmente o mensilmente. L'uso dei metaboliti idrossilati in posizione 1 (calcitriolo e alfacalcidolo) è invece associato a significativo rischio di ipercalcemia e ipercalciuria. Questo effetto è noto da tempo ed è legato al superamento della tappa metabolica che fa da regolatore endogeno della produzione di calcitriolo. Di conseguenza, la somministrazione dei metaboliti attivi 1-alfa-idrossilati non è consigliabile per strategie di prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D o per la gestione di trattamenti a lungo termine di malattie croniche e sociali come l'osteoporosi. Il ricorso a queste forme è razionalmente giustificato solo in condizioni di insufficienza renale medio-grave.

Riferimento bibliografico

Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al.; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo*. *Reumatismo* 2011;63:129-47.

Qual è lo schema posologico consigliato nel trattamento della carenza di vitamina D negli anziani?

L'obiettivo della terapia della carenza di vitamina D è quello di ripristinare i depositi di vitamina D in tempi brevi e il valore di 25(OH)D rilevato al momento dell'identificazione dello stato carenziale o di insufficienza può essere ritenuto un buon indicatore del fabbisogno. Le linee guida suggeriscono il trattamento con una dose di colecalciferolo pari a 50.000 UI a settimana per 2-3 mesi. In alcuni casi, tuttavia, può essere necessario un aumento della dose (soggetti obesi, soggetti in trattamento con terapie che interferiscono con il metabolismo della vitamina D, soggetti con malassorbimento intestinale, ecc.). A questa dose deve seguire una dose di mantenimento, per evitare di ritornare nelle condizioni di insufficienza o carenza se il rischio persiste. La dose giornaliera di colecalciferolo raccomandata per il mantenimento varierà in funzione dell'età, dell'esposizione solare, ecc., e sarà compresa tra 800 e 2.000 UI (o equivalenti settimanali o mensili).

Riferimenti bibliografici

Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al.; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo*. Reumatismo 2011;63:129-47.

Bischoff-Ferrari HA. *Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes*. Adv Exp Med Biol 2014;810:500-25.

Verrusio W, Andreozzi P, Summa ML, et al. *Hypovitaminosis D: which oral supplement therapy?* J Nutr Health Aging 2014;18:449-50

La supplementazione di vitamina D va fatta da sola o associandola al calcio? È sufficiente l'apporto alimentare di calcio?

La vitamina D esercita una cruciale influenza sul metabolismo calcio-fosforico, aumentando l'efficienza dell'assorbimento intestinale di calcio, pertanto è importante che la supplementazione di vitamina D venga associata a quella di calcio. Tuttavia, per la scarsa compliance alle formulazioni precostituite di calcio e vitamina D, che in genere vengono sospese precocemente dai pazienti, è preferibile suggerire di incrementare l'apporto alimentare di calcio. In passato vi erano state preoccupazioni per l'aumento del rischio cardiovascolare associato all'assunzione eccessiva di alimenti ricchi di calcio (quali latte e latticini),

ma anche di grassi, tuttavia negli ultimi anni tale rischio è stato ridimensionato. È sufficiente scegliere prodotti a base di latte scremato e non eccedere nelle dosi dei formaggi stagionati, il cui contenuto di calcio è già elevato. Per raggiungere l'apporto giornaliero di calcio consigliato (circa 1000 mg) si raccomanda dunque di stimare l'apporto alimentare di calcio nel singolo paziente, tentare di garantire un apporto adeguato con la sola dieta e ricorrere ai supplementi solo quando la correzione dietetica non risulti sufficiente.

Riferimenti bibliografici

Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al.; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo*. Reumatismo 2011;63:129-47.

Varena M, Bertoldo F, Di Monaco M, et al.; Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism and Skeletal Diseases (SIOMMMS); Italian Society of Rheumatology (SIR). *Safety profile of drugs used in the treatment of osteoporosis: a systematical review of the literature*. Reumatismo 2013;65:143-66.

La vitamina D può essere somministrata in gravidanza e durante l'allattamento?

La prevenzione della carenza di vitamina D deve essere effettuata nella donna in gravidanza (terzo trimestre) e nella donna che allatta perché la richiesta di calcio da parte del feto tende ad aumentare il riassorbimento osseo della madre. Questo fatto, di per sé fisiologico, può non esserlo nelle persone che hanno un aumentato rischio di fragilità ossea, ad esempio in donne di basso peso corporeo, con periodi di amenorrea, che hanno fatto terapia corticosteroidica per qualche patologia, hanno una storia familiare di fragilità ossea, specie se primipare attempate. In tutti questi casi può essere indicata la misurazione dei livelli ematici di vitamina D e, laddove necessario, indicata la supplementazione con colecalciferolo al dosaggio di 25.000 UI mensili nell'ultimo trimestre.

Riferimento bibliografico

Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al.; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo*. Reumatismo 2011;63:129-47.

La supplementazione con vitamina D è indicata nei pazienti oncologici?

I pazienti oncologici mostrano spesso livelli sierici di 25(OH)D insufficienti (< 30 ng/ml), per cui la supplementazione con colecalciferolo in questi casi è raccomandata.

In quali disturbi neurologici può essere raccomandata la terapia con vitamina D?

Alcuni farmaci anticonvulsivanti (tra cui fenitoina e fenobarbital) utilizzati nelle forme comiziali interferiscono con il metabolismo della vitamina D, in particolare con l'enzima 25-idrossilasi epatica; in questi casi la supplementazione con colecalciferolo deve essere aumentata o eventualmente effettuata con la 25(OH)D, cioè con calcifediolo, più che con calcitriolo. Nelle altre malattie neurologiche, anche se sono stati descritti gli effetti sistemici della vitamina D, non vi sono al momento indicazioni per la terapia con colecalciferolo, a meno che non vi sia una reale carenza.

Riferimenti bibliografici

Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al.; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo*. *Reumatismo* 2011;63:129-47.

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

Terza Parte: Key-points

- In Italia l'80% della popolazione è carente di vitamina D e ciò determina importanti ricadute sulla diffusione delle malattie dell'osso e sulla mortalità.
- Il livello di vitamina D nel sangue è la conseguenza del suo apporto dietetico e dell'esposizione al sole. In Italia il contributo della dieta è sensibilmente inferiore rispetto ad altri Paesi e l'apporto da esposizione ai raggi solari non è sufficiente a mantenere adeguati i livelli di vitamina D nella popolazione durante tutto l'arco dell'anno.
- La carenza di vitamina D compromette l'efficacia del trattamento per l'osteoporosi sia in termini di effetti densitometrici, sia di prevenzione delle fratture. Pertanto va sempre assicurata una sua supplementazione qualora si intraprenda un trattamento specifico per l'osteoporosi (nota 79).
- La prevenzione della carenza di vitamina D deve essere effettuata in tutte le condizioni caratterizzate da maggior rischio di carenza o aumentato fabbisogno (scarsa esposizione solare, iperpigmentazione cutanea, uso di trattamenti farmacologici, obesità, ecc.).
- L'obiettivo del trattamento della carenza di vitamina D è quello di riportare la concentrazione ematica di vitamina D a livelli adeguati e ripristinarne i depositi in tempi brevi attraverso una dose di carico a cui farà seguito una terapia di mantenimento, se persiste il rischio di carenza, per evitare di ritornare nella condizioni di insufficienza/carenza.
- Un introito deficitario di calcio e un conseguente bilancio calcico negativo conducono a una situazione di iperparatiroidismo secondario in grado di stimolare il turnover osseo e indurre un accelerato processo di perdita di massa ossea.
- Per raggiungere l'apporto di calcio consigliato per prevenzione e trattamento dell'osteoporosi, si raccomanda di stimare sempre l'apporto alimentare di calcio nel singolo paziente. Prima di qualunque prescrizione tentare sempre di garantire un apporto adeguato con la sola dieta e ricorrere ai supplementi solo quando la correzione dietetica non sia sufficiente, indicandone l'assunzione ai pasti e per la dose minima necessaria a soddisfare il fabbisogno.



Finito di stampare nel mese di Maggio 2015
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedica.it