

## LA VITAMINA D: DAL SOLE ALLE OSSA... E NON SOLO.

Giuseppe Luzi



È una vitamina tra le più “gettonate” di questi anni, studiata in varie condizioni fisiologiche e patologiche, rivisitata nel suo ruolo biologico alla luce delle nuove conoscenze acquisite. La sua storia ha inizio nel 1919, quando venne osservato che bambini colpiti da rachitismo andavano incontro a guarigione se esposti a luce ultravioletta. Qualche tempo dopo, all’inizio degli anni Venti del secolo scorso si osservò un risultato analogo con la luce del sole.

Il *rachitismo* è una malattia dell’età pediatrica ed è causato da un’alterata ossificazione della matrice osteoide di nuova formazione. La patologia riguarda soprattutto le cartilagini di coniugazione e delle zone di calcificazione provvisoria.

In sintesi è una malattia dello scheletro che concerne la matrice organica del tessuto osseo, cioè la componente responsabile della sua for-

mazione. L’indebolimento osseo causa una deformazione della struttura scheletrica, si osserva una grave alterazione della colonna vertebrale, compare dolore nelle ossa e si ha una crescita ritardata.

In genere il rachitismo si manifesta dopo il primo anno di vita, quando il bambino comincia a camminare e presenta le piccole gambe in forma arcuata. Alterazioni simili si osservano anche nelle braccia. La causa di questa importante malattia, oggi comunque ben controllata e facilmente prevenibile, è la carenza di vitamina D. La vitamina D ha un ruolo fondamentale nel regolare e favorire l’accrescimento delle ossa nella prima infanzia. Il suo ruolo base consiste nel permettere che il calcio venga assorbito a livello intestinale e si concentri in modo appropriato nelle ossa.

Una carenza di vitamina D nell’adulto provoca osteomalacia.

*Quando si usa il termine di vitamina D, cosa si intende in pratica?* La risposta è un po' più complessa di quanto possa sembrare. Per vitamina D si considera un insieme di pro-ormoni liposolubili, gruppo costituito da cinque diverse vitamine. In sigla D1, D2, D3, D4 e D5. Tra queste le due più importanti sono l'ergocalciferolo (vit. D2) e il colecalciferolo (vit. D3).

Le vit. D2 e D3 hanno in genere un comportamento abbastanza simile. La vit. D2 ha provenienza vegetale, mentre la D3 ha origine dal colesterolo, ed è sintetizzata negli organismi animali. Il ruolo dell'esposizione solare è fondamentale: infatti l'ergocalciferolo si forma quando i raggi ultravioletti interagiscono con la sua forma provitaminica di origine vegetale che prende il nome di ergosterolo; il colecalciferolo ha origine invece con irradiazione del 7-deidrocolesterolo.

Dopo questi passaggi biochimici è anche necessaria un'idrossilazione affinché si generi la forma attiva, nota come *calcitriolo* [1,25-diidrossicolecalciferolo]. Per precisione si ricorda che il *calcidiolo* (chiamato anche calcifediolo o 25-idrossicolecalciferolo) è il preormone prodotto nel fegato per idrossilazione del colecalciferolo.

Nei reni un'enzima provvede a convertire il calcidiolo in calcitriolo. Il calcitriolo è indicato con  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ed è la forma attiva della vit. D3. In sintesi le due forme di vit. D attraverso due processi di idrossilazione (nel fegato e nel rene) "costruiscono" la molecola biologicamente attiva [vedi schema]. Nel prosieguo dell'articolo, per semplicità, si farà riferimento al termine più consueto di vitamina D.

*Cosa è cambiato nelle conoscenze sulla vitamina D?* Nella nostra specie la principale sorgente di vit. D è correlata all'esposizione cutanea alla luce solare. L'irradiazione solare è la fonte di oltre il 90% della vit. D che circola nel sangue o è presente in forma di deposito. La componente dei raggi ultravioletti B è la più "naturale" sorgente utilizzata per stimolare la formazione di vit. D. Ai nostri giorni, in diverse aree della Terra, si osserva nelle popolazioni una quota consistente di deficit di vit. D. e questo dato rappresenta un problema di non banali dimensioni. Anche perché gli studi degli ultimi anni hanno dimostrato un ruolo del tutto particolare di questa molecola. La quantità di vit. D che acquisiamo attraverso gli alimenti è modesta e il fabbisogno è coperto

non oltre il 10%. In genere è ricco di vit. D il pesce "grasso" (per es. il salmone).



Una fonte valida di vit. D è nell'olio di fegato di merluzzo, ben noto nelle tradizioni popolari per il suo sapore non certo gradevole.

In passato la vit. D venne aggiunta al latte e si ebbero vantaggi consistenti per la popolazione con la sostanziale scomparsa del rachitismo. Ma torniamo al punto: cosa ha "di nuovo" la vitamina D? Gli aspetti più interessanti riguardano la risposta immunitaria, soprattutto nella sezione della così detta immunità innata.

Sembra che la sua presenza favorisca la produzione di una molecola ad azione antimicrobica (catelicidina) e che, secondo osservazioni di oltre un trentennio fa e successive indagini, il manifestarsi di epidemie influenzali in inverno possa essere proprio messo in relazione anche con un decremento dell'esposizione alla luce solare.

Altre osservazioni hanno riguardato la risposta dei linfociti T all'antigene. Noi sappiamo che i linfociti T (responsabili della risposta immunitaria specifica cellulo-mediata) agiscono nei confronti del bersaglio se questo viene loro "presentato" in modo opportuno da cellule specializzate (APC, Antigen Presenting Cell).

È importante che nel momento dell'attivazione del linfocita T, quando la cellula ha ricevuto il segnale, siano presenti sufficienti quantità di vit. D. In buona sostanza se i linfociti T non dispongono della giusta quantità di vit. D non proseguono nel loro processo di attivazione e non svolgono la loro azione difensiva. Una carenza di vit. D sembra predisporre in generale a un maggior rischio di infezioni e, tra queste, in

particolare la tubercolosi.

Varia letteratura segnala anche la sua importanza nella genesi di patologia autoimmunitaria, nelle artriti infiammatorie, nella sclerosi multipla. Interessanti indagini hanno inoltre evidenziato come la vit. D possa esercitare un ruolo non secondario nel controllo della pressione arteriosa e nell'evoluzione del danno aterosclerotico. Deficit di vit. D sembrano anche correlare con una maggior frequenza di patologie ischemiche del miocardio e ischemia cerebrale.

Esistono molti lavori su correlazioni e/o associazioni tra determinate patologie e un deficit di vit. D ma se per alcune condizioni (per esempio rachitismo, osteomalacia) non esistono dubbi, per altre circostanze non sempre un rapporto causa-effetto è documentato con chiarezza definitiva.

Per esempio si può osservare come essendo la vit. D liposolubile (solubile in grassi) nei soggetti con eccesso di tessuto adiposo si abbia un vero sequestro della molecola che viene "drenata" dal circolo. Potrebbe accadere di conseguenza che anche in presenza di un corretto apporto alimentare/comportamentale (adeguata esposizione al sole) si abbia un decremento della vit. D disponibile.

In tal modo anche il rapporto tra alcune patologie (per esempio quelle tipiche dell'obesità nel contesto di una sindrome metabolica) e il deficit di vit. D dovrebbe essere rivisto o, quanto meno, rivalutato. Ne consegue che se una causa primaria (anche non definita) può indurre un deficit di vit. D, un'adeguata supplementazione della stessa può compensare eventuali rischi aggiuntivi.

*Fattori e condizioni che influenzano i livelli di vitamina D.* Vari parametri sono stati presi in considerazione per valutare il rapporto della concentrazione della vit. D con elementi interferenti. In generale vanno presi in considerazione l'età, il colore della pelle, uso di alcuni farmaci (per esempio rifampicina, fenitoina, alcuni farmaci anti HIV, etc.), la residenza in particolari latitudini con non adeguata esposizione solare, condizioni di malassorbimento (per es. la celiachia, la fibrosi cistica).

Una particolare attenzione riguarda poi il rene in caso di nefropatie. Infatti è nel rene che il calcidiolo viene attivato in calcitriolo (forma molecolare attiva e funzionante). Nella tabella seguente, che riportiamo derivata dal lavoro di S. Adami et al. [Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. *Reumatismo* 2011; 63 (3): 129 - 147 disponibile on line nel sito SIOMMMS] sono riportati i valori del fabbisogno giornaliero in soggetti sani, assumendo che l'irradiazione solare fornisca il 30 o l'80% del fabbisogno medio giornaliero.

*Vitamina D e tumori.* La vit. D possiede un ruolo protettivo nei confronti della crescita neoplastica; la letteratura scientifica ha dimostrato che esercita un ruolo antiproliferativo regolando l'apoptosi. Ovviamente nelle pubblicazioni si osservano spesso risultati non concordanti e, per esempio, sembra che per ridurre il rischio del cancro del seno o del colon la dose di vit. D da assumere quotidianamente sia molto al-

**Tabella III** - Stima del fabbisogno giornaliero di vitamina D in soggetti sani assumendo che l'irradiazione solare fornisca il 30 o l'80% del fabbisogno giornaliero medio.

Età anni (range)	Apporto dietetico globale di vitamina D	Fabbisogno giornaliero di vitamina D	
		Contributo irrazionale UV =30%	Contributo irrazionale UV =80%
<8	375	536	1.875
9-18	260	371	1.300
19-30	232	331	1.160
31-50	308	440	1.540
51-70	404	577	2.020
>70	400	571	2.000

ta, comunque con un dosaggio assai maggiore rispetto a quanto ipotizzato negli studi iniziali sull'argomento. In generale l'argomento è di grande interesse e sicuramente foriero di ulteriori incoraggianti approcci per il futuro.

*Valori di riferimento per la vitamina D ematica.* La vitamina D si misura quantificando i livelli di 25(OH)D presenti nel sangue ed esprimendo la sua concentrazione in nanogrammi per millilitro (ng/ml) o nanomoli per litro (nmol/L);  $1\text{ng/ml} \times 2,5 = 1\text{nmol/L}$ .

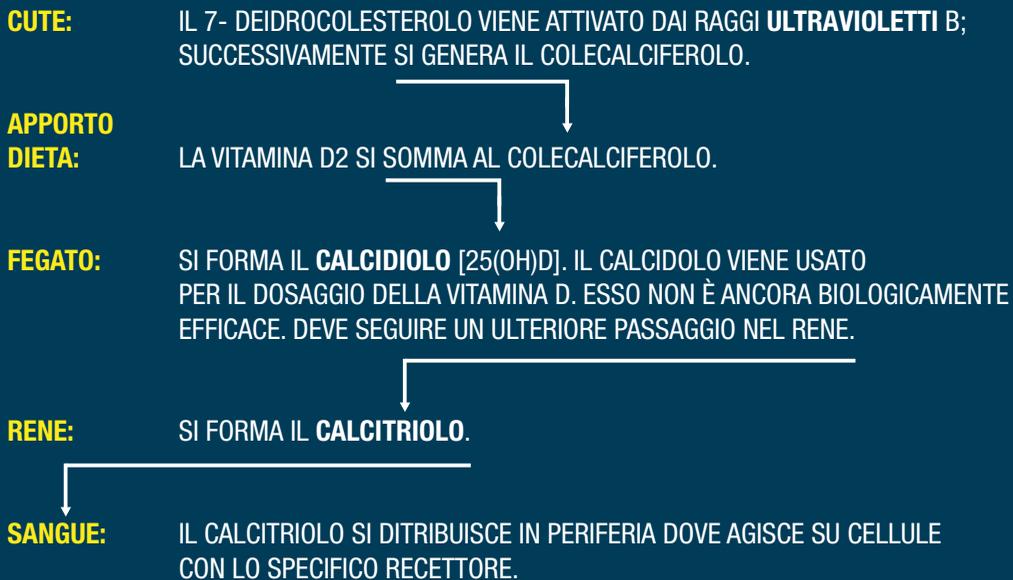
Gli intervalli in generale accettati di misurazione in ng/ml sono i seguenti:

- carenza < 20
- *insufficienza* 20 - 30
- sufficienza > 30
- in eccesso > 100
- tossicità > 150

Mentre in letteratura c'è accordo sul livello di *sufficienza* di 25 (OH)D, con concentrazione > 30 ng/ml, è opportuno ricordare come altre distribuzioni prevedano uno stato di *insufficienza grave* al di sotto di 10 ng/ml, *insufficienza* nel range compreso tra 10 e 20 ng/ml, *sufficienza* tra 20 e 30 ng/ml [Davies JH & Shaw NJ. Arch Dis Child. 2010, Jul 23]. Tuttavia, anche alla luce delle linee guida sopra citate riteniamo che una carenza sia definibile in modo più corretto al di sotto di 20 ng/ml mentre un'insufficienza si collochi tra 20 e 30 ng/ml. ■

## Schema

### IL METABOLISMO DELLA VITAMINA IN SINTESI: DALLA FORMAZIONE ALLA FUNZIONE



Il prof. Giuseppe Luzi, prof. associato di Medicina Interna, svolge attività di consulenza in qualità di medico internista e di specialista in Immunologia Clinica.

**Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641**