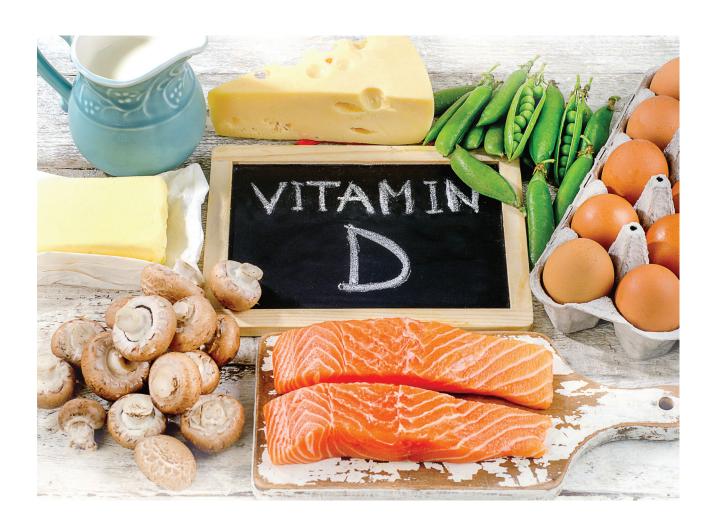


Vitamina D: una molecola multiruolo

Vincenzo Russo - Mario Pezzella



Si attribuisce al medico *Sorano di Efeso* (I sec. d.C.) la prima descrizione del rachitismo nella città di Roma. Anche Galeno, nella Roma imperiale, descrisse il contesto ambientale (scarsità di luce solare) che poteva incidere sulla crescita e sviluppo neonatale. Come noto il rachitismo è una malattia tipica dell'età pediatrica, nella quale si riscontra un difetto di ossificazione nella matrice osteoide di nuova formazione. Ne risentono in particolare le cartilagini di coniugazione e le aree di calcificazione provissoria.

Nei primi venti anni del XX secolo fu osservato un rapporto non meglio definito tra rachitismo e mancanza di irradiazione solare. Importante fu la successiva oservazione che introducendo olio di fegato di merluzzo nella dieta e favorendo l'esposizione ai raggi solari si poteva prevenire e/o guarire la malattia. Dobbiamo tutttavia attendere ancora diversi anni, fino alla metà degli anni Settanta del XX secolo, per comprendere il ruolo della vitamina D e il suo valore metabolico.

Oggi sappiamo che con il termine di vitamina D si

definisce un gruppo di sostanze liposolibili, intese come veri pro-ormoni, raggruppati in D1, D2, D3, D4 e D5. Le due più importanti sono la vitamina D2 (ergocalciferolo) e la vitamina D3 (colecalciferolo), con funzione biologica simile. La forma attiva si chiama calcitriolo.

Il ruolo biologico e terapeutico della vitamina D è importante per numerose funzioni vitali, oltre che nel prevenire il rachitismo. sia nell'infanzia, sia nell'età adulta e negli anziani. Si ritiene, da diversi studi, che una gran parte della popolazione italiana abbia un difetto nella concentrazione ematica della vit. D. Per cui è importante ricorrere ad una adeguata integrazione che sostenga il ruolo di queste molecole in diverse fasi dell'equilibrio organico.

Presso la Bios S.p.A è possibile dosare la vit. D ed avere una consulenza nutrizionistica ed endocrinologica, oltre che pediatrica e internistica, ai fini di un'adeguata impostazione terapeutica e di controllo clinico.

La vitamina D è costituita da un gruppo vitaminico di 5 pro-ormoni, denominati D1, D2, D3, D4 e D5, che hanno come caratteristica comune il fatto di essere liposolubili, di attivarsi alla luce del sole e di avere analoghe funzioni nell'organismo, oltre ad avere una struttura molecolare molto simile fra loro.

Chimicamente, i loro nomi sono:

- vitamina D1: composto di ergocalciferolo e lumisterolo
- vitamina D2: ergocalciferolo
- vitamina D3: colecalciferolo
- vitamina D4: diidroergocalciferolo
- vitamina D5: sitocalciferolo

I cinque composti sono pro-ormoni, cioè sostanze inattive che vengono trasformate in ormoni attivi. Le cinque le sostanze classificate sotto questo nome, hanno un ruolo importante nei processi fisiologici che riguardano il calcio. Le due più importanti molecole sono la vitamina D2 (ergocalciferolo) e la vitamina D3 (colecalciferolo), con attività biologica molto

simile. Il colecalciferolo (D₃), derivante dal colesterolo, è sintetizzato negli organismi animali, mentre l'ergocalciferolo (D₂) è di provenienza vegetale. La fonte principale di vitamina D per l'organismo umano è l'esposizione alla radiazione solare. La vitamina D ottenuta dall'esposizione solare o attraverso la dieta è presente in una forma biologicamente non attiva e deve subire due reazioni di idrossilazione per essere trasformata nella forma biologicamente attiva, il calcitriolo.

L'ergocalciferolo di origine vegetale, definito vitamina D2, ha nella catena laterale un doppio legame tra i due carboni C 22-23 oltre ad un gruppo metilico al carbonio C28. Il colecalciferolo, definito vitamina D3, ha il comportamento tipico degli ormoni steroidei in quanto entra nelle cellule e legandosi ad un recettore del nucleo stimola la produzione di varie proteine in special modo quelle trasportatrici del calcio così da promuovere la mineralizzazione dell'osso.

Esso è prodotto al livello della cute a partire dal suo precursore 7-deidrocolesterolo, convertito in colecalciferolo per l'azione fotolitica delle radiazioni solari UV (lunghezza d'onda 290-315 nm) per scissione del legame tra due atomi di carbonio C9 e C10 formando un poliene a catena aperta mentre una quantità minore, 10-20%, proviene dalla dieta insieme con il calcio ed i fosfati.

La vitamina D previene il rachitismo infantile consistente nell'arresto della crescita e deformità ossee causate da una loro insufficiente mineralizzazione. La patologia riguarda specificamente le cartilagini di coniugazione e delle zone di calcificazione. La malattia, originariamente descritta nel 1645, solo agli inizi del ventesimo secolo, nel 1922, è stata chiaramente conosciuta e descritta dal dr. Chick e collaboratori a Vienna.

Nell'uomo le sorgenti di vitamina D sono due, la sintesi cutanea e l'alimentazione. L'ergocalciferolo D2 è essenzialmente presente nei vegetali e nei lieviti ed assumibile solo per via alimentare mentre il colecalciferolo D3 è scarsamente presente negli alimenti e principalmente contenuto nel tuorlo delle uova e in alcuni pesci grassi quali lo sgombro, il salmone, il tonno e soprattutto nell'olio di fegato di merluzzo.

Nel sangue la vitamina D ed i suoi metaboliti circolano veicolate da una specifica α-globulina (vitamin D-binding protein) prodotta principalmente dal fegato. Concorrono alla biologia della vitamina D due distinti eventi metabolici. Nella prima fase la vitamina D viene trasportata nel fegato ove viene cambiata per ossidrilazione formando 25 idrossi-calciferolo (25-(OH)D2) e il 25-idrossi-colecalciferolo (25-(OH)D3) metabolita intermedio della biosintesi endogena di vitamina D attiva.

Nello stadio successivo, seconda fase, i prodotti idrossidrilati, il 25-(OH)D2 ed il 25-(OH)D3, passano nel sangue legati alle proteine trasportatrici e veicolate nei reni, a livello del tubulo renale prossimale, ove avviene il secondo evento metabolico che consiste in una idrossilazione del carbonio in posizione 1 ad opera dell'enzima ossigenasi 1α-idrossilasi (1-OHase). Tale enzima (gene CYP27B1) è localizzato nella membrana mitocondriale interna e genera il 1,25-di-idrossi-colecalciferolo (1,25 (OH)2D3) denominato calcitriolo che rappresenta la forma attiva della vitamina D3 circolante nel sangue.

La principale attività fisiologica del calcitriolo consiste nel mantenere l'omeostasi del fosfato e del

calcio favorendo il loro assorbimento sotto il controllo dell'ormone paratiroideo (PTH) al livello intestinale. Inoltre il calcitriolo favorisce l'assorbimento intestinale attraverso canali di calcio epiteliale e proteine leganti il calcio ed ha la funzione di provvedere a depositare calcio e fosfati nel tessuto osseo oltre che stimolare la produzione delle α -globuline trasportatrici del calcio [1] .

Infine, poiché la eventuale sintesi eccessiva di 25 (OH) D3 e 1,25 (OH) 2D3 può costituire un impedimento per il migliore funzionamento del metabolismo l'aliquota in eccesso viene degradata con una terza idrossilazione. Il prodotto risultante dalla ossidrilazione è biologicamente inattivo e solubile in acqua per facilitare l'escrezione biliare mentre la quota di vitamina lipofila D non degradata viene immagazzinata nel tessuto adiposo poiché ha la capacità di distribuirsi molto bene nei tessuti ricchi di grassi.

IL METABOLISMO DELLA VITAMINA IN SINTESI: DALLA FORMAZIONE ALLA FUNZIONE

• CUTE:

IL 7-DEIDROCOLESTEROLO VIENE **ATTIVATO DAI RAGGI ULTRAVIO-LETTI B**; SUCCESSIVAMENTE SI GENERA IL COLECALCIFEROLO.

• APPORTO DIETA:

LA VITAMINA D2 SI SOMMA AL CO-LECALCIFEROLO.

• FEGATO:

SI FORMA IL CALCIDIOLO [25(OH)D]. IL CALCIDOLO VIENE USATO PER IL DOSAGGIO DELLA VITAMINA D. ESSO NON È ANCORA BIOLOGICAMENTE EFFICACE. DEVE SEGUIRE UN ULTERIORE PASSAGGIO NEL RENE.

RENE: SI FORMA IL CALCITRIOLO.

• SANGUE:

IL CALCITRIOLO SI DITRIBUISCE IN PERIFERIA DOVE AGISCE SU CELLU-LE CON LO SPECIFICO RECETTORE Maggiore è il peso corporeo, maggiore è la quantità di vitamina D necessaria a raggiungere livelli ottimali nel sangue. Allo stesso modo viene immagazzinata nel tessuto adiposo anche la sovrapproduzione di vitamina D che si verifica nei mesi estivi a causa della irradiazione solare [2]. Il metabolismo della vitamina D è autoregolato attraverso meccanismi di feedback negativi, fosfato sierico e calcio, fattore di crescita dei fibroblasti e ormone paratiroideo.

La vitamina D favorisce l'assorbimento renale ed intestinale del calcio ed è indispensabile per lo sviluppo ed il mantenimento della massa ossea. Il calcio è di importanza vitale per la vita e le concentrazioni extracellulari di calcio devono essere costantemente mantenute entro un *preciso intervallo di concentrazione*. La ipocalcemia acuta presenta sintomi che vanno dalla irritabilità alle convulsioni rapidamente risolvibili con la somministrazione di calcio.

Al livello renale il paratormone, di natura polipeptidica, secreto dalle quattro ghiandole endocrine paratiroidee situate nella parte intermedia del collo in corrispondenza della loggia tiroidea, stimola l'attività osteoclastica aumentando i livelli plasmatici di calcio e la clearence urinaria dei fosfati ed attiva la produzione di calcitriolo dipendente dalle cellule tubolari renali. Una patologia renale può impedire questa attivazione e causare tutte le alterazioni legate alla ipocalcemia [3].

La diagnosi di ipovitaminosi D si basa sul dosaggio della 25-idrossivitamina D (25OH D3) che rappresenta il marcatore biologico utile in quanto più stabile del calcitrolo, dotato di emivita maggiore e di più facile misura. È stata oggetto di ampia discussione scientifica la definizione del valore di cut-off per la valutazione della condizione di ipovitaminosi D.

Il dosaggio giornaliero raccomandato per l'assunzione di vitamina D per prevenire un deficit è valutato in 5 μg (200 UI) nella fascia di età dall'infanzia ai 50 anni, in 10 μg (400UI) per le persone di età compresa tra 50-70 anni, e 15 μg (600 UI) per gli ultrasettantenni. Esiste un ampio consenso internazionale sul fatto che le patologie dovute a insufficiente livello di vitamina D possano essere prevenute con 400 UI di vitamina D /die $^{[4]}$.

Studi epidemiologici hanno osservato che negli

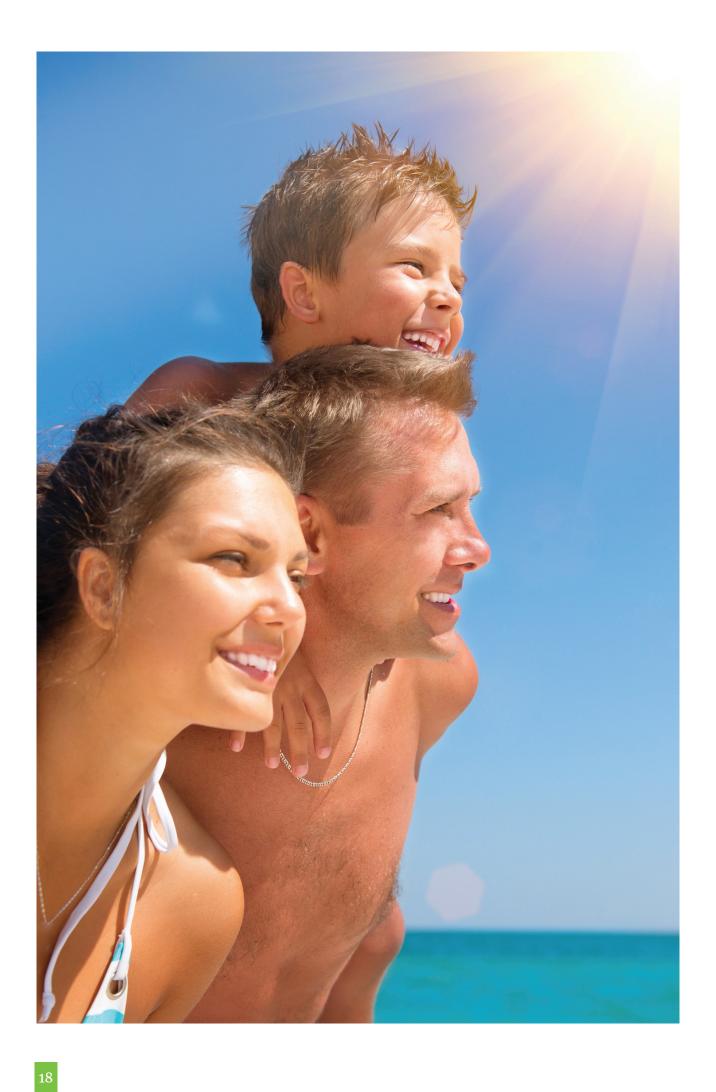
ultimi decenni la carenza di vitamina D è diventata frequente soprattutto negli anziani che non riescono a godere di una adeguata esposizione all'irradiazione solare, nelle persone che non si possono esporre al sole a causa di problemi dermatologici, nelle persone di pelle scura che tendono ad assorbire minore quantità di sole, nelle donne che per motivi religiosi o culturali si espongono scarsamente al sole o nelle persone che presentano particolari patologie, come la celiachia, che interferiscono con l'assorbimento della vitamina D.

Le malattie tipiche dovute a deficit di vitamina D sono costituite da osteoporosi, malattia scheletrica caratterizzata da una demineralizzazione delle ossa, da diminuzione della massa ossea e da alterazioni patologiche della microarchitettura causa di rischio di fratture osteoporotiche costituendo un importante fattore concausale di fragilità scheletrica. L'osteomalacia è una malattia ossea dovuta al malfunzionamento metabolico causa di una diminuita mineralizzazione ossea tipica nell'età adulta. Esiste un ampio consenso sul fatto che il rachitismo nutrizionale e l'osteomalacia possano essere curate con vitamina D anche se non è ancora stata stabilita la dose giornaliera più opportuna.

Durante la gravidanza e l'allattamento le richieste di vitamina D aumentano per far fronte alla maturazione dello scheletro del feto e del neonato. Generalmente l'esposizione alla luce dovrebbe mantenere dei livelli adeguati, ma nel caso di impossibilità è necessario un supporto farmacologico ad evitare stati carenziali sia per la mamma che per il nascituro.

La sarcopenia è dovuta alla riduzione della massa muscolare scheletrica e della forza dovuta ai processi degenerativi. La vitamina D influenza la forza muscolare, le dimensioni dei muscoli e le prestazioni neuromuscolari. Con l'avanzamento dell'età, la riduzione della massa muscolare è generalmente associata alla diminuzione dei livelli di vitamina D nel sangue, portando alla fragilità negli anziani.

Nell'anziano sarcopenico è quindi consigliato anche un attento counseling alimentare mirante ad individuare e colmare eventuali carenze nutrizionali includendo nella dieta cibi contenenti aliquote maggiori di vitamina D oltre ad un adeguato supporto farmacologico. Infine è stato osservato che



una carenza di vitamina D può anche causare dolore muscolo-scheletrico non specifico e concomitante debolezza muscolare. In soggetti affetti da storia di mal di schiena senza alcuna precisa diagnosi sono stati riscontrati carenti livelli di vitamina D.

Le conoscenze sulla biologia e clinica del recettore nucleare del calcitriolo codificato dal gene VDR hanno portato notevoli contributi alla salute delle ossa. Per svolgere la sua attività biologica ed iniziare le cascate di segnali intracellulari la vitamina D deve essere legata al recettore VDR. La sequenza del DNA a cui si lega il complesso VDR-calcitriolo-R-XR (recettore X del retinoide) è denominata VDRE (Vitamin D Responsive Element) [5]. La distribuzione tissutale del VDR ha notevolmente ampliato le conoscenze sugli organi bersaglio non limitate a quelli dell'omeostasi del calcio poiché sono state evidenziate le risposte fisiologiche di 36 tipi di cellule che possiedono il recettore VDR.

L' interesse per la vitamina D è il risultato di numerosi studi che hanno dimostrato che la vitamina D oltre ad essere coinvolta nella regolazione dell'omeostasi del calcio e del fosforo è associata all'incidenza di altre malattie croniche non correlate alla formazione di ossa e denti. Il calcitriolo è stato trovato partecipare al sistema cardiovascolare influenzando la pressione sanguigna, la coronaropatia ed in altre malattie vascolari, come la fibrillazione atriale e l'insufficienza cardiaca [6].

Un numero crescente di osservazioni suggerisce che un basso livello di vitamina D può influire negativamente sulla salute cardiovascolare dal momento che è ampiamente coinvolta nella regolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e può predisporre all'ipertensione e all'ipertrofia ventricolare sinistra. La carenza di vitamina D provoca un aumento dell'ormone paratiroideo che induce la resistenza all'insulina associata al diabete, al rischio cardiovascolare e all'ipertensione oltre che correlare con una maggiore frequenza di patologie ischemiche del miocardio e ischemia cerebrale. Studi epidemiologici hanno collegato il deficit di vitamina D con la suscettibilità al diabete di tipo 1. È stato ipotizzato che livelli più alti di calcitriolo nel sangue potrebbero

proteggere dalla distruzione le cellule β pancreatiche

Il deficit di vitamina D è stato rilevato quale fattore di rischio generico per la malattia di Alzheimer, malattia neurodegenerativa progressiva ed altri importanti disturbi neurologici causati da alterazione dei geni coinvolti nel metabolismo del calcitriolo. Recentemente è stato osservato che la vitamina D ed i suoi recettori sono coinvolti in meccanismi neurodegenerativi [8].

Altro ruolo rilevante è quello immunomodulante nella regolazione di alcune funzioni dei linfociti T. Una carenza di vitamina D è stata correlata ad una elevata incidenza dei disturbi del sistema immunitario causa di maggiore predisposizione alle infezioni. Alcuni dati clinici preliminari supportati da osservazioni epidemiologiche e sperimentazioni in vitro hanno rilevato che la somministrazione di vitamina D ha un'azione protettiva contro la tubercolosi [9]. I meccanismi molecolari coinvolti nella sua regolazione immunitaria sono tuttora rimasti indefiniti dal momento che la funzione svolta in altri tessuti è rimasta una questione di dibattito scientifico non facilmente risolvibile.

Molti studi epidemiologici ne hanno indicato l'importanza nella eziologia della patologia autoimmunitaria, nelle artriti infiammatorie e nella sclerosi multipla causata dalla rottura della tolleranza verso il self con conseguente risposta del sistema immunitario specifico verso gli antigeni autologhi e danno cellulare e tissutale. La sclerosi multipla è una malattia demielinizzante cronica la cui esatta eziologia non è ancora nota anche se la carenza di vitamina D, come fattore di rischio genetico e ambientale, è stata rilevata in molti studi. Indagini pionieristiche sui meccanismi di regolazione dell'espressione del gene CYP27B1 suggeriscono che la sclerosi multipla è associata alla sintesi renale del calcitriolo poiché le alterazioni genetiche, frequentemente riscontrabili nelle persone malate, riguardano tratti dei geni coinvolti nel metabolismo della vitamina D o altri tratti localizzati nelle loro vicinanze. Nel 2011 uno studio dell'Università di Oxford ha scoperto che una variante genetica rara del gene CYP27B1, causando livelli ridotti di vitamina D nel sangue, sembra essere **direttamente collegato alla sclerosi multipla**. Un altro studio pilota pubblicato nel 2017 sull'analisi del polimorfismo dei geni VDBP, CYP27B1 su di un gruppo di 192 pazienti siciliani, 100 affetti da sclerosi multipla e 92 di controllo, ha confermato un effetto dipendente dalle varianti del gene CYP27B1 renale correlati alla vitamina D^[11].

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); 1ng/ml x 2,5 = 1nmol/L. Gli intervalli in generale accettati di misurazione in ng/ml sono i seguenti:

carenza < 20
 insufficienza 20 - 30
 sufficienza > 30
 in eccesso > 80 - 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.

Tuttavia, 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. Livelli di vitamina D inferiori alla norma (ipovitaminosi) possono essere causati da: insufficienza renale, osteomalacia, rachitismo, tetania.

I livelli superiori (ipervitaminosi) sono conseguenti a ipercalcemia, iperostosi, eccesso di introduzione per via alimentare, **eccessivo impiego di prodotti vitaminizzanti.**





Bibliografia

- 1. Tietz N.W. Principi di Chimica Clinica, Piccin, 1984.
- 2. Elke Wintermeyer E, Ihle C., Ehnert S.et al Crucial Role of Vitamin D in the Musculoskeletal SystemNutrients 2016; 8(6): 319.
- 3. Bove-Fenderson E1, Mannstadt M2. Hypocalcemic disorders. Best. Pract. Re. Clin.. Endocrinolo Metab. 2018; 32 (5): 639-656.
- 4. Luzi G Vitamina D dal sole alle ossa e non solo Diagnostica Bios 2015:26-29 volume III.
- 5. J. Wesley Pike and Sylvia Christakos. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone Endocrinol Metab Còin N Am 2017;46:815-843.
- 6. 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 (2): 491S-499S.
- 7. Lee JH1, O'Keefe JH, Bell D, et al Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? J Am Coll Cardiol.2008; 52 (24): 1949-56.
- 8. Dursun E, Gezen Ak Vitamin D basis of Alzheimer's disease: from genetics to biomarkers. (Hormones (Athens). 2018 Nov 27. doi: 10.1007/s42000-018-0086-5.
- 9. Dini C, Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. Ann Ist Super Sanità 2012;48:319-327.
- 10. Christakos S In search of regulatory circuits that control the biological activity of vitamin D J. Biol. Chem 2017, 292(42): 17559-17560.
- 11. Agnello L, Scazzone C, Lo Sasso B et al. CDEBP, CYP27B1, and 25-Hidroxyvitamin Gene Polymorphism Analyses in a Group of Sicilian Multiple Sclerosis Patients. Biochem Genet 2017; 55(2):183-192.
- 12. Davies JH & Shaw NJ. Arch Dis Child. 2010.