

Vitamina D: nulla di nuovo sotto il sole

Davide Gatti, Angelo Fassio

Dipartimento di Medicina, Università di Verona

VITAMIN D
UpDates

Una vitamina è un elemento che, seppur presente in piccole quantità, ha un ruolo indispensabile per il normale svolgimento di uno o più processi fisiologici. In genere l'organismo non è in grado di sintetizzare queste sostanze da solo e pertanto esse devono venire introdotte regolarmente con la dieta. Questa definizione di vitamina, in realtà, viene in gran parte non soddisfatta proprio dalla vitamina D. Il calore e l'azione dei raggi ultravioletti solari sono in grado infatti di trasformare il 7-deidrocolesterolo presente sulla pelle proprio in vitamina D₃ (Fig. 1). Pertanto, la vitamina D diventa una "vera vitamina" solo quando l'uomo (e qualsiasi altro mammifero) non presenta un'adeguata esposizione alla luce solare e deve di conseguenza assicurarsi l'approvvigionamento tramite la dieta ¹.

Un altro aspetto interessante è che la vitamina D (sia quella endogena sintetizzata dall'organismo a livello cutaneo che quella esogena introdotta con l'alimentazione) è un composto biologicamente inattivo.

Non ci sono mai stati dubbi, fin dalla scoperta della vitamina D all'inizio del secolo scorso, che la luce solare fosse in grado di correggere e prevenire il rachitismo proprio tramite la produzione di questa molecola, ma il reale meccanismo con cui questa sostanza (anche quando somministrata come integratore) agisce è stato a lungo sconosciuto. Solamente negli anni '60-70 si è finalmente chiarito che la vitamina D agisce in realtà da substrato per un processo metabolico complesso che, attraversando diverse tappe di idrossilazione e coinvolgendo diversi organi (primariamente fegato e rene), dà origine a un gran numero di metaboliti (Fig. 1). Fu poi ben presto dimostrato come il metabolita idrossilato in posizione 1 e 25 (calcitriolo) fosse oltre 400 volte più potente della vitamina D (substrato) nell'indurre a livello intestinale il trasporto attivo di calcio, chiarendo come esso rappresentasse in realtà la tappa metabolica finale e biologicamente attiva della vitamina D (Fig. 1) ².

La storia tuttavia non finì a quel punto, perché l'identificazione dell'esistenza di una specifica proteina legante e quindi di un recettore (*vitamin D receptor* o VDR) ³ aprì nuovi e inattesi campi di ricerca. Infatti, divenne rapidamente chiaro che il recettore VDR era praticamente ubiquitario. In realtà, sono stati identificati due tipi di recettori per la vitamina D. Il primo, localizzato nel nucleo delle cellule, è in grado di stimolare direttamente la trascrizione di geni e quindi la sintesi ex-novo di proteine (meccanismo genomico). Il secondo invece si trova sulla membrana cellulare e agisce inducendo la formazione di secondi messaggeri cellulari (quali l'AMP ciclico, l'acido arachidonico e altri) o fosforilando alcune proteine cellulari. Quest'ultimo meccanismo è di tipo non genomico e assicura una risposta cellulare molto più rapida ⁴. A questo punto, se consideriamo che la struttura del calcitriolo è quella di un ormone steroideo e che il suo recettore è distribuito in una gran quantità di tessuti, non possiamo non applicare il paradigma endocrinologico secondo il quale se una cellula esprime un recettore ormonale, quella cellula deve per forza avere in sé la capacità di produrre effetti biologici conseguenti al legame ormone-recettore (in questo caso quindi calcitriolo-VDR).

Tutto questo spiega perché l'interesse per la vitamina D non fu più solo limitato al metabolismo osseo ma anche ai cosiddetti effetti extra-scheletrici, legati all'importante ruolo fisiologico che essa svolge in numerose altre funzioni dell'organismo.

Se andiamo a ricercare su PubMed il termine "vitamin D" ci accorgiamo come la mole dei lavori pubblicati sia enorme e come il numero annuale di lavori sia andato incontro in questi ultimi 25 anni ad una rapida crescita. Fino al 1994 venivano pubblicati meno di 1000 lavori all'anno sulla vitamina D. Questo numero è raddoppiato nei successivi 15 anni per arrivare nel 2009 a superare i 2000 lavori/anno. In seguito, sono bastati solo 5 anni perché questo numero raddoppiasse ulterior-

Corrispondenza
DAVIDE GATTI
davide.gatti@univr.it

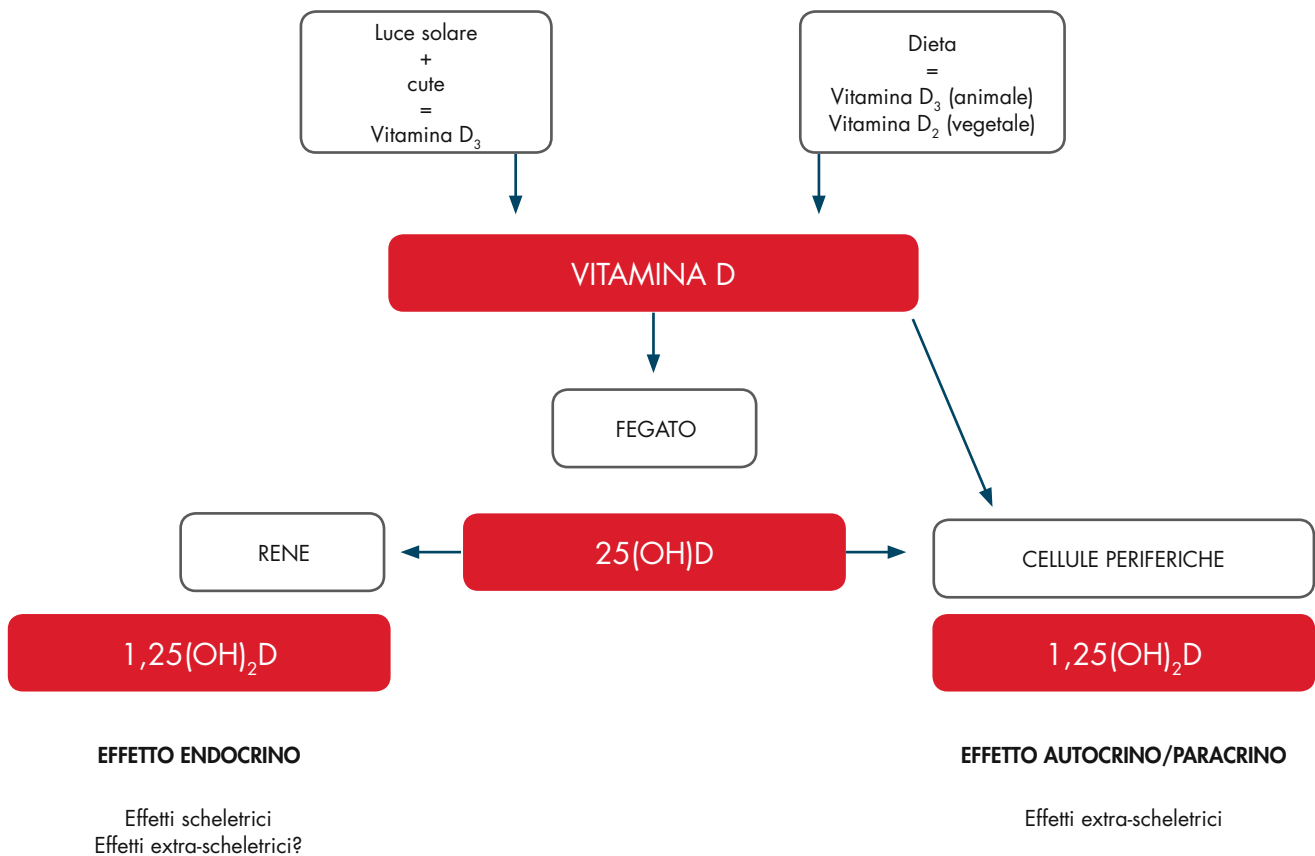
VITAMIN D - UpDates
2018; 1(3/4):50-53

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2018-05>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS



VITAMINA D: substrato inattivo; 25(OH)D: metabolita inattivo, marker dello stato vitaminico D;
1,25(OH)₂D: metabolita attivo che produce gli effetti biologici mediante suo legame al VDR.

FIGURA 1.

Tappe metaboliche dell'attivazione della vitamina D e azioni biologiche.

mente (dal 2014 si pubblicano oltre 4000 articoli/anno su questo tema!). Nel 2018, considerando solo i primi sei mesi, siamo già a 2500 nuovi lavori.

Il grande interesse tuttavia non ha, come spesso accade, creato una cultura condivisa basata su dati oggettivi. Questo pullulare di studi, spesso di scarsa qualità e riguardanti aspetti marginali, ha finito per produrre ancora più confusione generando posizioni spesso contraddittorie anche tra esperti e società scientifiche. Purtroppo, ci si trova spesso a dover gestire posizioni basate su pregiudizi, estreme e fortemente contrapposte, tra chi vuole riconoscere a questa vitamina un ruolo quasi di panacea per tutti i mali (sopravalutando gli effetti extra-scheletrici) e coloro che invece ne riconoscono un ruolo esclusivo e per di più solo per limitate problematiche metaboliche ossee (rachitismo e osteomalacia).

In realtà, non vi possono essere dubbi sul fatto che la vitamina D abbia ben altre

azioni oltre all'assorbimento del calcio. La vitamina D interviene nella regolazione del 3% dei geni umani e molte cellule hanno un apparato enzimatico in grado di convertire localmente la vitamina D nel metabolita 25(OH)D e/o il 25(OH)D in calcitriolo con effetti regolatori paracrini e autocrini sulla proliferazione, differenziazione e funzione cellulare⁵. Detto ciò, va sottolineato che per ora non abbiamo ancora alcun dato certo che ci orienti sui livelli ideali indispensabili per poter accedere a questi effetti positivi né alcun studio interventistico convincente che ci orienti su schemi, dosi e durata di trattamento eventualmente ottimali. Pertanto, in completo accordo con quanto affermato recentemente dall'*European Society for Clinical and Economic aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO) in un interessante *position paper*⁶, al momento non è assolutamente possibile raccomandare né la supplementazione, né l'uso di dosi farmacologiche di prodot-

ti a base di vitamina D per la prevenzione di patologie croniche extra-scheletriche. L'incertezza riguardo i vari aspetti gestionali e scientifici della vitamina D è presente anche in Italia come ha recentemente confermato un incontro tra esperti clinici a Verona (D...battito: *Mito o realtà. Opinione degli esperti italiani nella real life*). Di questo meeting, che ha coinvolto 50 specialisti di ambito differente (internisti, reumatologi, endocrinologi, geriatri, pediatri, dermatologi, ginecologi, nefrologi) su specifici temi relativi alla vitamina D, è in corso di stesura un documento dove verranno riportati i principali spunti emersi dalla discussione dei vari quesiti posti. Tuttavia, da una prima visione dell'orientamento espresso dai singoli partecipanti, viene fuori un'immagine molto eterogenea su quasi tutti i temi trattati. Alcune questioni in particolare sono risultate essere davvero divisive. Ad esempio, il dosaggio sierico per orientare la supplementazione viene ritenuto sempre indispensabile per

TABELLA I.

Soglie di livelli di 25(OH)D circolante proposte come ideali. Livelli di consenso e conseguenze negative dello stato carenziale cronico.

Livello di 25(OH)D considerato ideale	Grado di consenso	Conseguenze negative dello stato carenziale (se cronico)
> 10-12 ng/ml	Consenso generale	<ul style="list-style-type: none"> • Ridotto assorbimento intestinale di calcio • Iperparatiroidismo secondario • Livelli di calcemia e fosforemia ridotti o ai limiti inferiori della norma • Mancata mineralizzazione del tessuto osteoide → osteomalacia e riduzione della BMD (nell'adulto); rachitismo (in età pediatrica) • Anomalie scheletriche e radiografiche da rachitismo/osteomalacia • Anomalie extra-scheletriche con miopatia dei muscoli prossimali degli arti e possibile cardiomiopatia
> 20 ng/ml	Consenso largo	<ul style="list-style-type: none"> • Assorbimento intestinale di calcio ai limiti inferiori della norma • Iperparatiroidismo secondario • Aumento del turnover osseo • Aumento della perdita ossea • Osteoporosi accelerata
> 30 ng/ml	Consenso scarso	La <i>Endocrine Society</i> concorda sul limite di 20 ng/ml per la popolazione generale, ma nei soggetti a rischio o fragili raccomanda livelli > 30 ng/ml

circa il 40% dei partecipanti, mentre viene considerato da riservare solamente a limitati casi per il restante 60%. Una suddivisione simile emerge anche riguardo al target ideale da raggiungere: per il 38% la soglia era 20 ng/ml, mentre il 62% sostiene che si debbano superare i 30 ng/ml. La maggioranza (60%) ritiene che i dati attuali siano già convincenti riguardo gli effetti extra-scheletrici della vitamina D, d'altra parte il 78% richiede studi clinici controllati (RCT) e non solo osservazionali per dare sostegno alla terapia.

È evidente quanto sia necessario avviare un processo che possa portare a un po' più di chiarezza sul tema, dal momento che, se questo è lo spaccato del mondo specialistico, è evidente quale possa essere la confusione tra i "non addetti ai lavori". Questo diventa un problema particolarmente scottante visto che l'ipovitaminosi D non è per niente un problema limitato. L'ipovitaminosi D è infatti una condizione così diffusa da coinvolgere l'intero pianeta ⁷, anche se la gravità e la prevalenza dello stato carenziale varia

molto da Paese a Paese, per effetto delle differenti abitudini di vita. In Italia la carenza vitaminica D è particolarmente frequente, specialmente negli anziani e nei mesi invernali. Quasi l'80% delle donne italiane sopra i 70 anni presenta infatti livelli ematici di 25(OH)D < 12 ng/ml alla fine dell'inverno ⁸, al punto da rendere del tutto scontato l'esito di un eventuale dosaggio ematico. Se consideriamo poi i soggetti istituzionalizzati o con comorbidità il dato diventa ancor più drammatico ⁹.

TABELLA II.

Valutazione critica di 2 recenti pubblicazioni di studi con risultati negativi sugli effetti muscoloscheletrici della vitamina D. La prima (Khaw et al., 2017) ¹⁰ è un vasto studio clinico controllato (RCT), la seconda (Zhao et al., 2017) ¹¹ una meta-analisi di studi clinici in cui è stata utilizzata la vitamina D. Notare come nella selezione dei pazienti trattati solo una minima parte fosse realmente carente.

Khaw et al., 2017 ¹⁰

Casistica	Dose utilizzata	Livelli basali 25(OH)D dei pazienti:		
		% pz < 10 ng/ml	% pz 10-20 ng/ml	% pz > 20 ng/ml
5.110 soggetti (50-84 anni)	200.000 UI il 1° mese Poi 100.000 UI/mese	2%	22%	76%

Zhao et al., 2017 ¹¹

	Oltre il 50% degli studi con 800 UI o meno	Livelli basali medi 25(OH)D degli studi sulla vitamina D		
		% < 10 ng/ml	% 10-20 ng/ml	% > 20 ng/ml
27.631 (58-82 età media)		0%	28%	57%

NB: nel 15% dei casi non era neanche prevista una valutazione basale dello stato vitaminico.

Risulta quindi necessario fare chiarezza, per evitare che emergano dubbi sul fatto che possa essere davvero rilevante, dal punto di vista della salute personale e pubblica, correggere questo deficit. È vero: a oggi non c'è ancora un accordo generale su quali siano i livelli ottimali di vitamina D, nemmeno per la salute del tessuto osseo (Tab. I). Tuttavia, siamo tutti d'accordo che avere una grave carenza di vitamina D (< 12-10 ng/ml) non faccia bene alle ossa e che livelli > 30 ng/ml sarebbero ideali, ma quasi tutti riteniamo che sia preferibile portare questi valori almeno al di sopra dei 20 ng/ml. Questo rappresenta già un punto fondamentale per gestire l'ondata di ulteriore incertezza generata dagli esiti di alcuni studi e meta-analisi, spesso prodotte dagli stessi gruppi neozelandesi, per dimostrare che la supplementazione con vitamina D non abbia in realtà effetti rilevanti e sia pertanto del tutto inutile. L'interpretazione di questi studi merita, come sempre dovrebbe essere, un'analisi critica che non può fermarsi al mero risultato finale o addirittura al solo titolo. Negli studi (e nelle meta-analisi che ne derivano) dobbiamo considerare alcuni aspetti tutt'altro che secondari, come le caratteristiche della popolazione arruolata, le dosi utilizzate, la durata del follow-up, l'aderenza al trattamento, l'eventuale interferenza prodotta dalla presenza di altre fonti di vitamina D (dieta, esposizione solare). Un trial clinico non diviene automaticamente credibile solo perché controllato e in doppio cieco; la sua validità dipende fortemente anche da questi altri aspetti. Somministrare dosi elevate di vitamina D per lungo tempo non fornisce necessariamente la certezza di avere eseguito uno

studio adeguato. Se selezioniamo una popolazione non carente di vitamina D, della quale pertanto non ne ha alcun bisogno (Tab. II), cosa dobbiamo aspettarci? Se sbagliamo a selezionare i pazienti nessuna analisi statistica potrà risolvere l'errore commesso alla base!

In conclusione: la vitamina D vive di un grande interesse scientifico e pubblico. Le potenzialità che la correzione dell'ipovitaminosi D può realizzare sono notevoli. Il nostro Paese da anni è capofila della gestione di questa problematica e i risultati iniziano a venire alla luce da più parti. Il clima di confusione e di incertezza che sta crescendo in questi ultimi anni non deve fermare gli interventi validi e razionali. Tutti, compresi specialisti, medici, pazienti, dobbiamo chiedere con forza l'intervento delle società scientifiche più autorevoli per fare chiarezza, cercando di raggiungere maggiori livelli di *consensus* e di pretendere studi clinici costruiti fin dall'inizio su fondamenta credibili.

Bibliografia

- 1 Norman AW. *The history of the discovery of vitamin D and its daughter steroid hormone*. Ann Nutr Metab 2012;61:199-206.
- 2 Myrtle JF, Haussler MR, Norman AW. *Evidence for the biologically active form of cholecalciferol in the intestine*. J Biol Chem 1970;245:1190-6.
- 3 Hunziker W, Walters MR, Bishop JE, et al. *Effect of vitamin D status on the equilibrium between occupied and unoccupied 1,25-dihydroxyvitamin D intestinal receptors in the chick*. J Clin Invest 1982;69:826-33.
- 4 Norman AW, Nemere I, Zhou LX, et al.

1,25(OH)₂-vitamin D₃, a steroid hormone that produces biologic effects via both genomic and nongenomic pathways. J Steroid Biochem Mol Biol 1992;41:231-40.

- 5 Bouillon R. *Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D*. Nat Rev Endocrinol 2017;13:466-79.
- 6 Cianferotti L, Bertoldo F, Bischoff-Ferrari HA, et al. *Vitamin D supplementation in the prevention and management of major chronic diseases not related to mineral homeostasis in adults: research for evidence and a scientific statement from the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO)*. Endocrine 2017;56:245-61.
- 7 Holick MF. *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med 2007;357:266-81.
- 8 Isaia G, Giorgino R, Rini GB, et al. *Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors*. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA 2003;14:577-82.
- 9 Rossini M, Mattarei A, Braga V, et al. *Risk factors for hip fracture in elderly persons*. Reumatismo 2010;62:273-82.
- 10 Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, et al. *Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial*. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:438-47.
- 11 Zhao JG, Zeng XT, Wang J, et al. *Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis*. JAMA 2017;318:2466-82.