

# Supplementazione con vitamina D: meglio giornaliera o con boli?

VITAMIN D

UpDates

2021;4(1):8-10

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-2>

Giovanni Adami, Angelo Fassio

Università degli Studi di Verona, UOC Reumatologia, Verona

La vitamina D è un pre-ormone e un nutriente alimentare necessario per la normale funzione di specifici processi fisiologici. Adeguati livelli di vitamina D sono fondamentali per la corretta regolazione dell'omeostasi calcio-fosforo e il mantenimento del sistema muscolo-scheletrico<sup>1</sup>. Recenti evidenze hanno inoltre messo in evidenza delle proprietà "extra-scheletriche" della vitamina D<sup>1,2</sup>. Tra queste è emersa una importante attività di regolazione del sistema immunitario<sup>2</sup>.

L'essere umano è in grado di sintetizzare vitamina D<sub>3</sub> tramite conversione fotochimica. Le radiazioni ultraviolette B portano infatti alla conversione del 7-deidrocolesterolo in colecalciferolo nella cute. Diversi fattori limitano questo processo, tra cui lo spessore dello strato corneo (più spesso con l'avanzare dell'età), l'angolazione dell'asse terrestre (che limita la quantità di UVB utili alla produzione di vitamina D) e altri fattori ambientali, quali l'inquinamento, la nuvolosità ecc.<sup>3,4</sup>. In alternativa, la vitamina D, sotto forma di vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferolo), di origine animale e vitamina D<sub>2</sub> di origine vegetale (ergocalciferolo), può essere ottenuta dalla dieta o dagli integratori alimentari<sup>5,6</sup>. Questa fonte di vitamina D è essenziale quando l'esposizione al sole o la risposta della pelle alle radiazioni ultraviolette è insufficiente, come negli anziani. La vitamina D, sia come D<sub>3</sub> che come D<sub>2</sub>, richiede un processo di attivazione in due fasi per diventare biologicamente attiva. La vitamina D viene trasportata nel flusso sanguigno legata a una specifica proteina plasmatica: la proteina legante la vitamina D (VDBP). In seguito, entro poche ore dalla sintesi o dall'assorbimento dietetico, la vitamina D viene idrossilata nel fegato, formando 25(OH)D (calcifediolo). Lo step successivo è una ulteriore idrossilazione a opera in gran parte, ma non solo, del rene, con la formazione di 1,25(OH)<sub>2</sub>D (calcitriolo), la forma biologicamente attiva della vitamina D<sup>1</sup>. A oggi, i livelli sierici di 25(OH)D sono l'indice migliore per valutare lo stato di vitamina D. È attualmente largamente riconosciuto che bassi livelli di vitami-

na D (< 20 ng/mL) abbiano effetti dannosi sulla salute scheletrica ed extra-scheletrica<sup>1</sup>. Vi è infatti un largo consenso tra le diverse società scientifiche nazionali e internazionali su tale soglia nella definizione di insufficienza di vitamina D<sup>7</sup>. Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato che la carenza di vitamina D è estremamente diffusa a tutte le latitudini, in particolare nei soggetti di età avanzata<sup>8</sup>. Molti studi osservazionali hanno collegato bassi livelli sierici di vitamina D allo sviluppo o peggioramento di molte patologie croniche; tuttavia, gli studi interventistici per la salute extra-scheletrica sono ancora inconcludenti sebbene siano stati spesso influenzati da problemi metodologici<sup>1,9</sup>. Inoltre, non vi è ancora nessun consenso su quale sia il migliore schema di supplementazione (dose, frequenza del trattamento e durata).

Nella pratica clinica sono proposti infatti i più disparati schemi di supplementazione, guidati spesso solamente dalla preferenza del medico. Vengono utilizzati schemi di supplementazione che vanno dalle poche gocce giornaliere fino a mega-dosi di vitamina D dilazionate nel tempo, in qualche caso anche ogni 6 mesi. L'eterogeneità di questi schemi è spiegata, almeno in parte, dalla scarsità di dati comparativi di farmacocinetica per i diversi schemi terapeutici. Di recente però è emerso che la dose giornaliera, spesso considerata meno performante, è invece più efficiente rispetto ai boli (a parità di dose cumulativa) nel ripristinare valori normali di 25(OH)D e nell'incrementarli (Fig. 1)<sup>10</sup>. Sebbene quest'ultimo studio sia stato condotto in individui sani, seguiti per un breve periodo e non abbia avuto un obiettivo clinico prestabilito, ci dà delle informazioni preziose sulla farmacocinetica della vitamina D. La spiegazione di tale fenomeno deve essere ricercata nel differente anabolismo-catabolismo della vitamina D in relazione allo schema di supplementazione. I boli di vitamina D, infatti, saturano rapidamente la 25-idrossilasi epatica, responsabile della conversione della vitamina D<sub>3</sub> e D<sub>2</sub> a 25(OH)D, con conseguente induzione della

## Corrispondenza

Giovanni Adami

adami.g@yahoo.com

## Conflitto di interessi

Giovanni Adami e Angelo Fassio dichiarano di aver ricevuto finanziamenti o hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento con Theramex, Amgen e Neopharmad.

## How to cite this article:

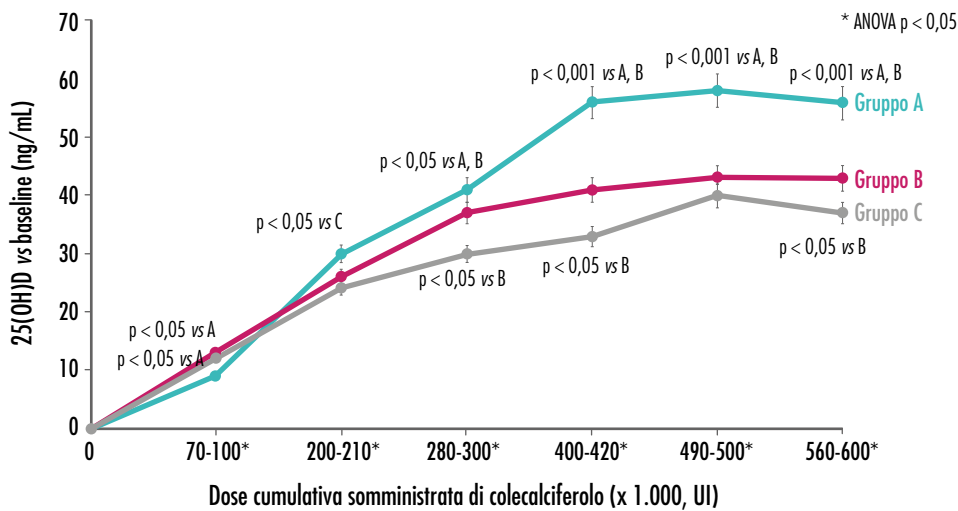
Adami G, Fassio A. Supplementazione con vitamina D: meglio giornaliera o con boli?. *Vitamin D – Updates* 2021;4(1):8-10. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-2>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>



**FIGURA 1.**

Farmacocinetica di diversi schemi terapeutici in pazienti carenti di vitamina D. Linea blu 10.000 UI giornaliere, linea arancione 50.000 UI settimanali, linea grigia 100.000 UI bi-settimanali (da Fassio et al., 2020, mod.)<sup>10</sup>.

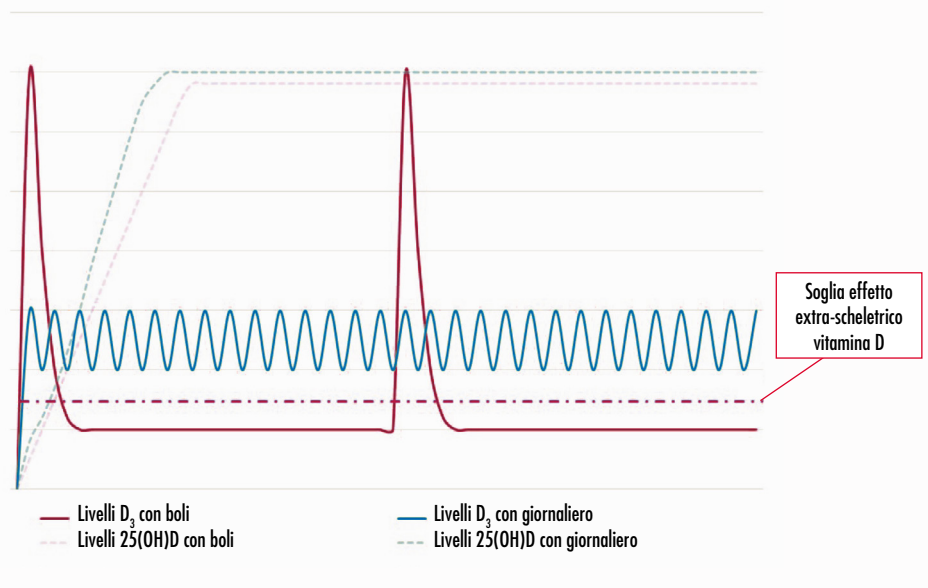
24-25-idrossilasi, l'enzima responsabile del catabolismo della vitamina D a 24-25(OH) D (forma inattivata)<sup>11</sup>. In altre parole, la saturazione della 25-idrossilasi limiterebbe la conversione dei boli di colecalciferolo a forma semi-attiva, con conseguenti minori effetti biologici.

Questa ipotesi è supportata da studi clinici a lungo termine che suggeriscono che il programma di trattamento stesso (cioè bolo vs somministrazione refratta) può avere un impatto diverso sull'efficacia del trattamento e sull'esito clinico studiato. Ad esempio, una recente meta-analisi su oltre 40.000 individui pubblicata sulla prestigiosa rivista JAMA Network Open ha dimostrato che solamente le dosi giornaliere di vitamina D e non quelle intermittenti sono in grado, da sole, di ridurre il rischio di frattura da fragilità. In particolare, dosi non particolarmente elevate (400-800 UI giornaliere) riducono del 16% il rischio di frattura di femore (RR, 0,84; 95% IC, 0,72-0,97)<sup>12</sup>.

Le prove che supportano la migliore efficacia dello schema giornaliero per ripristinare valori normali di 25(OH)D sono quindi in aumento e sono sempre più convincenti. È interessante notare inoltre che diversi studi hanno evidenziato che gli schemi di somministrazione giornaliera sono più promettenti sia in termini di effetti scheletrici che extra-scheletrici. Una meta-analisi di studi clinici randomizzati su oltre 11.000 pazienti pubblicata nel 2017 ha mostrato infatti che la supplementazione di vitamina D è in

grado di ridurre il rischio di infezioni respiratorie acute in maniera significativa (aOR, 0,88; 95% IC 0,81-0,96), l'effetto era particolarmente evidente nei pazienti che utilizzavano dosi giornaliere o settimanali (aOR, 0,81; 95% IC 0,72-0,91), mentre non era manifesto nei pazienti trattati con boli di vitamina D (aOR, 0,97; 95% IC 0,86-1,10)<sup>13</sup>. In aggiunta, l'effetto protettivo della supplementazione con vitamina D

era, come prevedibile, particolarmente forte nei pazienti carenti di vitamina D (aOR, 0,30; 95% IC 0,17-0,53 nei pazienti con 25(OH)D <10 ng/mL pre-studio) ma, sorprendentemente, anche i pazienti con valori ≥ 10 ng/mL avevano un beneficio tangibile dalla supplementazione di vitamina D (aOR, 0,75; 95% IC 0,60-0,95 nei pazienti con 25(OH)D ≥10 ng/mL pre-studio)<sup>13</sup>. In termini pratici, la supplementazione con vitamina D giornaliera in pazienti con valori molto scarsi di vitamina D (< 10 ng/mL) è in grado di prevenire il 70% delle infezioni. Questo si traduce in un NNT (numero di pazienti da trattare per prevenire un evento) di solamente 4 individui, un'efficacia straordinaria considerando che il NNT della vaccinazione antinfluenzale si aggira tra i 10 e i 50 individui<sup>14</sup>. Estremamente attuale è inoltre la discussione in merito all'efficacia della vitamina D nella prevenzione e nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2. A oggi sono disponibili robuste evidenze epidemiologiche che mostrano che la deficienza di vitamina D sia un fattore di rischio importante per contrarre il SARS-CoV-2 e per sviluppare complicanze legate al COVID-19<sup>15</sup>. Si è notato infatti che oltre il 70% dei pazienti affetti da COVID-19 ha livelli di vitamina D insufficienti<sup>16</sup> e che i pazienti con insufficienza respiratoria severa hanno livelli di 25(OH)D più bassi rispetto ai pazienti con COVID-19 non grave<sup>16</sup>. Tuttavia,



**FIGURA 2.**

Grafico che esprime l'ipotesi di effetto-soglia extra-scheletrico della vitamina D ed effetto dei boli e della somministrazione giornaliera sui livelli di vitamina D e 25(OH)D.

sono ancora scarse le evidenze a supporto dell'efficacia della supplementazione di vitamina D nel prevenire o trattare il COVID-19. In particolare, non sono ancora stati pubblicati studi clinici randomizzati sulle strategie di supplementazione giornaliera di vitamina D.

Il potenziale effetto extra-scheletrico immunomodulatore della vitamina D potrebbe essere riconducibile a un'attività diretta dei precursori della 25(OH)D, colecalciferolo ed ergocalciferolo, sulle cellule immunitarie<sup>2</sup>. I linfociti T, dopo l'esposizione a un agente patogeno estraneo, esprimono il recettore per la vitamina D che trasduce, in presenza di adeguati livelli di vitamina D<sub>3</sub> o D<sub>2</sub>, un segnale di proliferazione linfocitaria e di attivazione dell'immunità adattativa. Questo particolare effetto immunologico, ampiamente documentato in vitro, è mediato dai precursori "inattivi" della vitamina D e non dalle forme biologicamente attive sul metabolismo minerale e osseo. Questo effetto sarebbe quindi indipendente dalle concentrazioni di 25(OH)D, ma più strettamente legato alla disponibilità di vitamina D<sub>3</sub> e D<sub>2</sub> nel circolo ematico. Le dosi giornaliere, quindi, potrebbero presentare il netto vantaggio di mantenere stabilmente elevati i livelli di vitamina D nel circolo, stimolando costantemente le cellule immunitarie T. I boli, al contrario, vengono rapidamente convertiti in 25(OH)D con calo dei livelli di D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> circolanti in breve tempo<sup>17</sup>. In Figura 2 è illustrato l'ipotizzato effetto differente sugli effetti extra-scheletrici dei boli di vitamina D rispetto alla somministrazione quotidiana. In conclusione riteniamo vi siano oggi evidenze di farmacocinetica, di farmacodinamica e cliniche che giustificano la scelta preferenziale della strategia di supplementazione giornaliera rispetto a quella con boli.

### Bibliografia

<sup>1</sup> Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vi-

tamin d: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev* 2019;40:1109-51. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>

- <sup>2</sup> Charoengam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients* 2020;12(7). <https://doi.org/10.3390/nu12072097>
- <sup>3</sup> Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. [Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS)]. *Reumatismo* 2011;63:129-47. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2011.129>
- <sup>4</sup> Maggio D, Cherubini A, Lauretani F, et al. 25(OH)D Serum levels decline with age earlier in women than in men and less efficiently prevent compensatory hyperparathyroidism in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1414-9. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.11.1414>
- <sup>5</sup> Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;2:1104-5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)91124-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)91124-0)
- <sup>6</sup> Maggio D, Cherubini A, Lauretani F, et al. 25(OH)D Serum levels decline with age earlier in women than in men and less efficiently prevent compensatory hyperparathyroidism in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1414-9. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.11.1414>
- <sup>7</sup> Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:466-79. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.31>
- <sup>8</sup> Manios Y, Moschonis G, Lambrinou C-P, et al. A systematic review of vitamin D status in southern European countries. *Eur J Nutr* 2018;57:2001-36. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1564-2>
- <sup>9</sup> Gatti D, Bertoldo F, Adami G, et al. Vitamin D supplementation: much ado about nothing. *Gynecol Endocrinol*. marzo 2020;36:185-9.
- <sup>10</sup> Fassio A, Adami G, Rossini M, et al. Pharmacokinetics of oral cholecalciferol in healthy subjects with vitamin D deficiency: a randomized open-label study. *Nutrients* 2020;12:1553. <https://doi.org/10.3390/nu12061553>
- <sup>11</sup> Ketha H, Thacher TD, Oberhelman SS, et al. Comparison of the effect of daily versus bolus dose maternal vitamin D3 supplementation on the 24,25-dihydroxyvitamin D3 to 25-hydroxyvitamin D3 ratio. *Bone* 2018;110:321-5. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.02.024>
- <sup>12</sup> Yao P, Bennett D, Maffham M, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: a Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1917789. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17789>
- <sup>13</sup> Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
- <sup>14</sup> Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD001269. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001269.pub6>
- <sup>15</sup> Liu N, Sun J, Wang X, et al. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.077>
- <sup>16</sup> Adami G, Giollo A, Fassio A, et al. Vitamin D and disease severity in coronavirus disease 19 (COVID-19). *Reumatismo*, in press. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2020.1333>
- <sup>17</sup> Heaney RP, Armas LAG, Shary JR, et al. 25-Hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1738-42. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.6.1738>