

Newsletter GISMO

Comitato Editoriale

Giovanni Minisola (Coordinatore)

*Agostino Gaudio
Ciro Lauriti
Daniela Merlotti
Ombretta Viapiana*

Anno II – Numero II – 2014

PRESIDENTE R. Nuti **COMITATO SCIENTIFICO** S. Adami - G. D'Avola - E. D'Erasmus - L. Di Matteo
O. Di Munno - C. E. Fiore - G. Gandolini - S. Gatto - L. Gennari (tesoriere) - S. Gonnelli - G. Iolascon
G. Isaia - N. Malavolta - G. Martini (segretario) - G. Minisola - M. Muratore - M. Rossini

GISMO Istituto di Medicina Interna, Policlinico Le Scotte, Viale Mario Bracci 2 - 53100 Siena
www.gismo.net

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

MYEVENT srl - Tel. +39 06 916502389 - Fax +39 06 89281786 - segreteria.gismo@myeventsrl.it - www.myeventsrl.it

INDICE CONTENUTI

VITAMINA D: EFFETTI SCHELETRICI

<u><i>Introduzione</i></u>	<i>pag. 3</i>
<u><i>Metabolismo</i></u>	<i>pag. 3</i>
<u><i>Risorse e Fabbisogno</i></u>	<i>pag. 4</i>
<u><i>Effetti scheletrici</i></u>	<i>pag. 5</i>
<u><i>Bibliografia Essenziale</i></u>	<i>pag. 5</i>

VITAMINA D: EFFETTI SCHELETRICI

Agostino Gaudio, Elena Canzonieri, Rosario Rapisarda

Clinica Medica “L. Condorelli”, Università degli studi di Catania

Introduzione

Nonostante la scoperta della struttura della vitamina D risalga al 1930, da parte del chimico tedesco, premio Nobel nel 1928, Adolf Otto Reinhold Windaus, negli ultimi anni abbiamo assistito a un crescendo di pubblicazioni sulla vitamina D, che testimoniano la sua importanza in innumerevoli processi fisiologici.

I suoi effetti benefici, non si limitano solo al metabolismo minerale, ma data la quasi ubiquitaria diffusione dei recettori per la vitamina D, interessano vari organi e apparati. Un numero crescente di dati, anche se con diversi livelli di evidenza, sembra infatti confermare che un adeguato stato vitaminico D, interviene positivamente sull'incidenza di varie patologie acute e croniche.

[torna all'indice](#)

Metabolismo

La vitamina D comprende un gruppo di sostanze liposolubili dotate di specifici effetti biologici sul metabolismo fosfo-calcico. Tra queste le due forme di maggiore interesse sono l'ergocalciferolo (vitamina D₂), di derivazione vegetale, e il colecalciferolo (vitamina D₃), di derivazione animale.

L'uomo è capace di sintetizzare, a livello cutaneo, la vitamina D₃, durante l'esposizione solare (raggi UVB tra 290-315 nm) a partire dal 7-deidrocolesterolo. Tale processo dipende dall'angolo di incidenza dei raggi solari e quindi dalla latitudine, dalla stagione, dall'ora del giorno e dalla durata dell'esposizione. Fattori che influenzano negativamente la capacità cutanea di produrre vitamina D₃ sono la pigmentazione cutanea, l'età (specialmente dopo i 65 anni), l'entità della superficie corporea esposta al sole e l'applicazione di creme solari.

La vitamina D (vitamina D₂ e vitamina D₃) introdotta con l'alimentazione, viene rapidamente assorbita con il contributo degli acidi biliari, a livello duodenale e digiunale, quindi incorporata nei chilomicroni, trasportata dal sistema linfatico e successivamente dalla circolazione venosa fino al tessuto adiposo, dove rimane immagazzinata anche per molti mesi. Pertanto una maggiore massa adiposa “diluisce” la vitamina D, il che spiega perché il rischio della sua carenza sia più elevato nei soggetti obesi. La vitamina D, tramite una specifica proteina (*vitamin D binding protein*) viene trasportata al fegato, dove viene convertita in 25-idrossivitamina D o *calcifediolo* (25(OH)D) ad opera dell'enzima 25-idrossilasi. Questa è la maggior forma circolante di vitamina D, la sua emivita è di circa 2-3 settimane ed è usata per misurare lo stato vitaminico D. La 25(OH)D è biologicamente inattiva e deve essere convertita a livello renale attraverso l'1-alfa idrossilasi nel prodotto biologicamente attivo l'1,25-diidrossivitamina D o *calcitriolo* (1,25(OH)₂D), la cui emivita plasmatica è molto breve (3-6 h). L'attività enzimatica, 1-alfa idrossilasi, è presente anche a livello extrarenale in una moltitudine di tessuti e cellule: osso, placenta, prostata, paratiroidi, cheratinociti, macrofagi, T-linfociti, cellule dendritiche e cellule tumorali. Ciò contribuisce ai possibili effetti pleiotropici della vitamina D. Vari fattori possono regolare l'attività dell'1-alfa idrossilasi: i livelli sierici di calcio, fosforo, FGF-23 e PTH. L'1,25(OH)₂D regola a feed-back la sua produzione e diminuisce la sintesi e la secrezione del PTH.

A livello intestinale, l'1,25(OH)₂D, aumenta l'espressione del canale epiteliale del calcio e della calbindina (*calcium binding protein*). L'1,25(OH)₂D si lega a uno specifico recettore (*vitamin D receptor* - VDR), la cui ampia distribuzione tissutale, spiega la miriade di azioni fisiologiche svolte dalla vitamina D. Il VDR si comporta come fattore di trascrizione che regola direttamente o indirettamente l'espressione di circa 2000 geni. Esiste anche un VDR legato alla membrana cellulare che spiega gli effetti immediati e non genomici dell'1,25(OH)₂D.

[torna all'indice](#)

Risorse e fabbisogno

Gli alimenti che in natura contengono livelli significativi di vitamina D sono limitati: salmone, sardine, tonno, e olio di fegato di alcuni pesci quali il merluzzo. Pertanto il fabbisogno di vitamina D è garantito per più dell'80% dall'esposizione solare e per meno del 20% dall'alimentazione, e negli adulti, varia a seconda dell'età e dell'esposizione solare, tra 800 e 2.000 UI/die.

In base ai livelli sierici di 25(OH)D sono state definite le seguenti condizioni:

Stato vitaminico D	Livelli sierici 25(OH)D
Carenza	<20 ng/ml
Insufficienza	20-30 ng/ml
Sufficienza	>30 ng/ml
Tossicità	>150 ng/ml

Nei paesi occidentali, come l'Italia, è stata osservata una carenza cronica di vitamina D, dovuta alla ridotta esposizione solare, specie negli anziani e nei mesi invernali. Pertanto in molti paesi sono ormai ampiamente disponibili alimenti fortificati con vitamina D (latte, aranciata, burro, yoghurt) con o senza calcio.

Numerose condizioni patologiche possono alterare l'assorbimento o il metabolismo della vitamina D: gastrectomia, by-pass intestinali, celiachia, malattie infiammatorie croniche, obesità, anticonvulsivanti e alcuni farmaci anti-HIV. L'insufficienza renale cronica può determinare una riduzione dell'attività enzimatica 1-alfa idrossilasi, con conseguente ridotta sintesi di 1,25(OH)₂D e iperparatiroidismo secondario. L'attività di tale enzima può anche essere ridotta per un raro difetto genetico a trasmissione autosomica recessiva (*rachitismo vitamina D dipendente di tipo I*). Tale condizione va differenziata dal *rachitismo vitamina D dipendente di tipo II*, che è dovuta a una ridotta responsività dei tessuti all'1,25(OH)₂D. Nel caso di carenza, insufficienza, o per prevenire tali condizioni, la particolare farmacodinamica della vitamina D consente una supplementazione giornaliera, settimanale, mensile o a intervalli più ampi. L'utilizzo di metaboliti attivi di vitamina D è consigliato solo in particolari condizioni (insufficienza renale cronica, rachitismo vitamina D dipendente).

[torna all'indice](#)

Effetti scheletrici

La vitamina D gioca un ruolo importante nel metabolismo calcio-fosforo, mantenendo adeguati livelli di questi minerali per le funzioni metaboliche e per la mineralizzazione ossea. L'1,25(OH)₂D incrementa l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo, e inibisce la sintesi del PTH.

Inoltre l'1,25(OH)₂D stimola gli osteoblasti promuovendo la sintesi di alcune proteine, quali l'osteocalcina, e induce la produzione di RANKL con conseguente attivazione osteoclastica.

Livelli sufficienti di vitamina D sono essenziali per lo sviluppo dello scheletro nell'utero e nell'infanzia e per il mantenimento della "bone health" nell'adulto. Ciò è dovuto al fatto che un corretto stato vitaminico D, porta ad un adeguato prodotto calcio x fosforo essenziale per un'efficace processo di mineralizzazione ossea.

Il ruolo fondamentale svolto dalla vitamina D nel processo di mineralizzazione ossea è confermato dallo sviluppo di condizioni quali il *rachitismo* e l'*osteomalacia* dovute alla sua carenza, rispettivamente nel bambino e nell'adulto.

Il rachitismo è caratterizzato dalla comparsa di deformità scheletriche in rapporto al carico su ossa poco mineralizzate: cranio natiforme, cifosfoliosi, bacino a cuore di carta da gioco, varismo o valgismo delle ginocchia.

Nell'adulto, il quadro clinico dell'osteomalacia è dominato dai dolori ossei diffusi e dall'astenia muscolare. Tipiche sono le fratture patologiche, tipo pseudo-fratture di Milkman che consistono in sottili bande radiolucenti perpendicolari all'osso corticale.

I benefici effetti della vitamina D sull'osso sono ulteriormente confermati dalla correlazione inversa, evidenziata in vari studi, tra rischio di fratture femorali e livelli sierici di 25(OH)D. Gli studi di intervento hanno prodotto dati controversi, ma un'ampia metanalisi di 11 trials clinici, che ha incluso più di 30000 soggetti, ha dimostrato che la supplementazione con vitamina D (≥800 UI/die) porta a una significativa riduzione del rischio di fratture femorali (-30%) e non vertebrali (-14%).

[torna all'indice](#)

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Wacker M, Holick MF. Vitamin D – Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013; 5: 111-148.
- Bikle DD. Vitamin D and Bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2012; 10: 151–159.
- Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, Scillitani A, Giusti A, Rossini M, Gatti D, Nuti R, Minisola S. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency *Reumatismo*, 2011; 63: 129-147.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, Wark J, Jackson RD, Cauley JA, Meyer HE, Pfeifer M, Sanders KM, Stähelin HB, Theiler R, Dawson-Hughes B. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012; 367: 40-9.

[torna all'indice](#)