

Vitamina D, carenza e supplementazione

Maurizio Rossini

Dipartimento di Scienze Biomediche
e Chirurgiche
Università di Verona

Recenti acquisizioni sottolineano che, oltre al suo ruolo nel metabolismo minerale, la vitamina D possiede anche effetti extrascheletrici. Si registra inoltre il frequente e ripetuto riscontro di un diffuso stato carenziale nell'anziano e anche nelle donne in età pre-menopausale, specie se obese

Nonostante la latitudine del nostro Paese, che sembrerebbe favorire la sintesi cutanea della vitamina D da esposizione solare, recentemente è stato riportato che la popolazione italiana è tra quelle con i più bassi livelli sierici di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] in Europa, espressione di uno stato vitaminico D carente. Il deficit può arrivare a interessare oltre il 70% delle donne anziane, non risparmiando gli uomini in età senile, anche se più tardivamente. La carenza di vitamina D non è tuttavia esclusiva della popolazione anziana: è stata descritta anche in circa il 30% delle donne in età pre-menopausale, specie se obese e residenti nelle Regioni meridionali, e anche a questa età si associa significativamente a una ridotta densità minerale ossea.

L'apporto alimentare di vitamina D in Italia è limitato e il suo contributo è stimato nell'ordine del 20% del fabbisogno. La maggiore fonte alimentare è costituita dai grassi animali, contenuti soprattutto nei pesci grassi e nei latticini. Considerate le nostre abitudini alimentari, per potere garantire un apporto adeguato di vitamina D con la dieta, specie nei soggetti anziani, sarebbe necessario aggiungere ulteriormente con vitamina D i prodotti lattiero-caseari. Con questo approccio, tuttavia, la prevenzione non sarebbe finalizzata ai soggetti carenti e potrebbe risultare inutile o pericolosa per altri. Ciò rende indispensabile attuare programmi di prevenzione che prevedano la somministrazione di supplementi, soprattutto nelle popolazioni anziane e con modalità che garantiscano l'aderenza al trattamento.

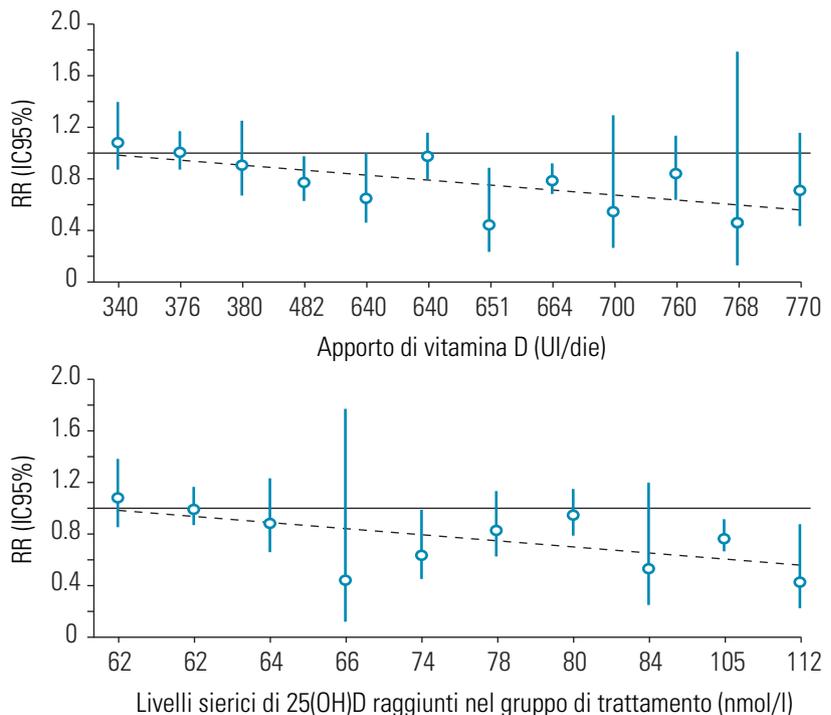
Qual è il fabbisogno di vitamina D nella popolazione?

Il fabbisogno di vitamina D varia a seconda dell'età del soggetto e di alcune condizioni morbose. Nel corso degli ultimi anni si è assistito a un progressivo incremento dei livelli raccomandati di vitamina D, in particolare in età senile. Attualmente negli anziani si raccomandano 800-1.000 e più UI/die di vitamina D. In condizioni di ridotta esposizione solare cronica o forzata, di età molto avanzata, di osteoporosi, di precarie

condizioni nutrizionali o di malassorbimenti intestinali, e in caso di somministrazioni di alcuni farmaci (anticonvulsivanti o glucocorticoidi), possono essere necessarie quantità ancora maggiori. Recentemente è stato confermato che, per ottenere un effetto antifratturativo, occorre garantire una dose giornaliera di vitamina D pari ad almeno 700-800 UI o, in altri termini, livelli sierici di 25(OH)D >75 nmol/l (30 ng/ml) (figura 1). La concentrazione sierica del metabolita 25(OH)D è ritenuta il miglior indicatore della replezione di

Figura 1

Apporto di vitamina D, livelli sierici di 25(OH)D e prevenzione delle fratture non vertebrali



Arch Intern Med 2009; 169: 551-61

vitamina D e la correzione dell'iperparatiroidismo secondario è considerata un indicatore importante della sua adeguatezza. La persistenza di livelli di 25(OH)D <25 nmol/l per un tempo prolungato rappresenta una sicura condizione di rischio per rachitismo e/o osteomalacia. Tuttavia, concentrazioni sieriche di 25(OH)D anche solo transitoriamente inferiori a soglie ben più elevate possono comportare un rischio di iperparatiroidismo secondario, e quindi di osteoporosi e fratture.

Studi recenti hanno evidenziato che il livello auspicabile di 25(OH)D dovrebbe essere innalzato a 75 nmol/l. Solo con questi livelli, raggiungibili nell'anziano con la somministrazione di almeno 800-1.600 UI/die di colecalciferolo, sarebbe possibile evitare la stimolazione paratiroidea e conseguentemente l'aumento del turnover osseo, la riduzione della massa ossea e il maggiore rischio di fratture. Sarebbero inoltre auspicabili livelli sierici di 25(OH)D superiori a 80 nmol/l, meglio se compresi tra 90 e 100 nmol/l, a fini preventivi di rischi extrascheletrici (cadute e neoplasie). In caso di forte sospetto o documentata carenza di vitamina D (per esempio, livelli di 25(OH)D <20 nmol/l), la somministrazione di 800 UI/die o equivalenti settimanali può risultare insufficiente e incapace di normalizzare i livelli sierici di 25(OH)D.

È opportuno in questi casi ricorrere innanzitutto alla somministrazione di un bolo di vitamina D (da 100.000 a 600.000 UI), al fine di ripristinare rapidamente i depositi, seguita da una dose di mantenimento (800-1.600 UI/die o equivalenti settimanali o mensili).

È stato osservato che è più importante l'apporto di vitamina D rispetto a quello di calcio e che la somministrazione di quest'ultimo è in grado di ridurre in maniera efficace il rischio di frattura solo se viene garantita anche la somministrazione di vitamina D.

In presenza di livelli normali di vitamina D appare meno influente l'introito di calcio. In particolare, ai fini della prevenzione di una condizione di iperparatiroidismo secondario, l'apporto di vitamina D è più importante rispetto a quello di calcio, e in presenza di livelli normali di vitamina D uno scarso introito di calcio sembra avere minore influenza anche in termini di densità minerale ossea (figura 2). D'altra parte un basso apporto di calcio aumenta il fabbisogno di vitamina D necessario per prevenire una condizione di iperparatiroidismo secondario: per esempio negli anziani, spesso in condizioni di scarso introito o assorbimento intestinale di calcio, possono essere necessari a questo fine livelli sierici di 25(OH)D superiori a 120 nmol/l.

Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi

Per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale e senile vengono usualmente indicate somministrazioni giornaliere di vitamina D, spesso in combinazione con supplementi di calcio. Tuttavia vanno considerati il rischio di scarsa aderenza all'approccio quotidiano e la ridotta tollerabilità nel lungo termine dei sali di calcio, problema che finisce per compromettere anche la concomitante assunzione della vitamina D (figura 3).

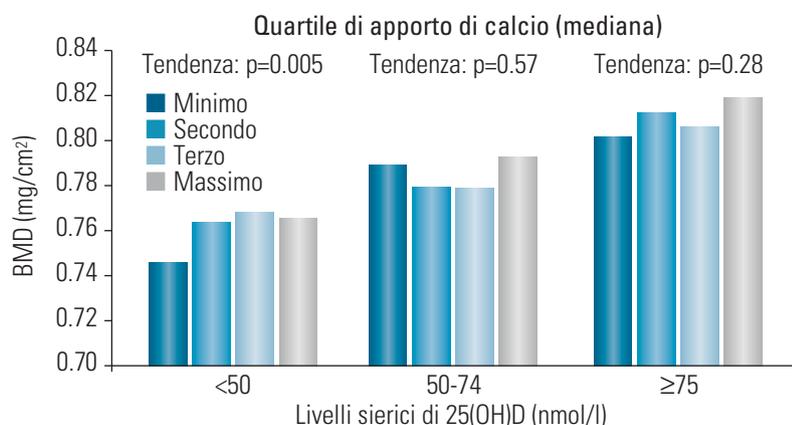
La mancata concomitante correzione di un deficit di vitamina D in corso di trattamento con antirassorbitivi ne riduce l'efficacia, in termini sia densitometrici sia di prevenzione delle fratture. In particolare è stato osservato che gran parte dei non-responders al trattamento con antirassorbitivi non risultano avere ricevuto un trattamento concomitante con calcio e vitamina D. Pertanto qualora si intraprenda un trattamento per l'osteoporosi, va sempre assicurata una supplementazione con vitamina D verificando l'adeguatezza e l'aderenza al trattamento.

La farmacocinetica della vitamina D consente la somministrazione di boli settimanali (5.000-10.000 UI), mensili (25.000-50.000 UI), trimestrali (100.000-300.000 UI) o addirittura annuali (300.000-600.000 UI), con potenziali benefici in termini di praticabilità e di aderenza al trattamento. In particolare, nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale e senile, appaiono più gestibili approcci settimanali o mensili, i quali sembrano garantire un'adeguata aderenza al trattamento, anche perché spesso coincidono con la strategia di somministrazione di alcuni antirassorbitivi.

Va tuttavia ricordato che, allungando a più di una settimana l'intervallo tra le somministrazioni, in genere sono necessarie dosi maggiori di vitamina D per ottenere l'equivalenza. In talune condizioni, nelle quali l'aderenza alla terapia non è altrimenti garantita, è possibile ricorrere a somministrazioni trimestrali, semestrali o ad-

Figura 2

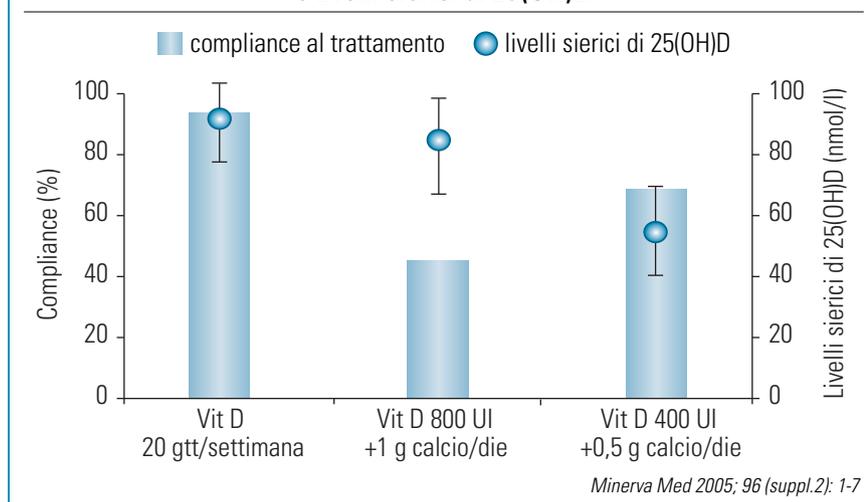
Importanza relativa dell'introito di calcio e dello stato vitaminico D sulla densità ossea



J Bone Miner Res 2009; 24: 935-42

Figura 3

Dosi di vitamina D con o senza calcio ed effetti su compliance e livelli sierici di 25(OH)D



dirittura annuali. In particolare, la tollerabilità ottimale e i costi molto contenuti fanno della vitamina D un'arma terapeutica ideale per interventi di comunità, anche grazie al fatto che la sua somministrazione, in particolare negli anziani, può essere raccomandata senza avere preliminarmente controllato i livelli sierici di 25(OH)D. Una significativa riduzione del rischio di fratture non vertebrali è stata osservata con la somministrazione di boli di 100.000 UI di vitamina D a scadenza quadrimestrale. Particolarmente razionale appare l'effetto della somministrazione invernale di boli di vitamina D: somministrando a donne ultrasessantacinquenni un bolo di vitamina D per os a novembre, in concomitanza con la vaccinazione antinfluenzale, è stata registrata una significativa riduzione del rischio di frattura di femore. Questi boli, tuttavia, non sempre garantiscono livelli sierici di 25(OH)D costanti, sempre superiori alla soglia minima recentemente raccomandata di 75 nmol/l e preferibilmente compresi tra 90 e 100 nmol/l. Va per esempio osservato che, in soggetti carenti, la somministrazione per os di 300.000 UI di vitamina D3 normalizza rapidamente, entro 3 giorni, la concentrazione sierica di 25(OH)D, ma già dopo soli 2 mesi questa tende a scendere sotto i livelli raccomandati: pertanto in questi casi l'in-

dicazione generica da scheda tecnica della somministrazione di una sola fiala da 300.000 UI di vitamina D3 all'anno risulta inadeguata e va assolutamente integrata dal giudizio del medico. La somministrazione per os di 600.000 UI (generalmente 300.000 UI/die per 2 giorni consecutivi) a soggetti anziani garantisce livelli sierici di 25(OH)D superiori a 100 nmol/l entro un mese e la prevenzione del deficit di vitamina D per oltre 4 mesi. La somministrazione di vitamina D è del tutto sicura, dato che solo la quantità necessaria all'organismo momento per momento (rigidamente regolata secondo i livelli di paratormone, calcemia e fosforemia) viene idrossilata e quindi trasformata nell'ormone attivo (calcitriolo). Pertanto, anche se la vitamina D tende ad accumularsi nel tessuto adiposo, e di conseguenza la sua emivita biologica è molto più lunga di quella del calcitriolo, il rischio di ipercalcemia con l'uso di vitamina D è bassissimo e descritto raramente, solo in presenza di grossolani errori posologici.

I benefici extrascheletrici della somministrazione di vitamina D

Oltre ai noti e confermati effetti positivi della vitamina D sulla performance muscolare e quindi sul rischio di cadute, la fisiologia e alcune evidenze epidemiologiche fanno presu-

mere che la correzione della carenza di vitamina D possa comportare altri benefici extrascheletrici.

Oltre agli effetti sul metabolismo minerale e osseo, è noto che la vitamina D è in grado di stimolare la produzione di proteine muscolari, ma soprattutto di attivare alcuni meccanismi di trasporto del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico muscolare, che sono essenziali nella contrazione muscolare. In condizioni di ipovitaminosi D sono stati descritti quadri di miopatia dei muscoli prossimali degli arti, di sarcopenia e di riduzione della forza muscolare, con disturbi dell'equilibrio e con conseguente aumento del rischio di cadute e quindi di fratture, specie in età senile. L'importanza rivestita dalla miopatia da carenza di vitamina D nel determinismo delle cadute dell'anziano è stata confermata dalla dimostrazione che, in seguito alla somministrazione di adeguate dosi di vitamina D, si ha una riduzione del rischio di cadute. Recentemente è stata confermata a 2 anni una significativa riduzione del rischio di cadute in anziani ai quali si somministrano 800 UI/die di vitamina D. Per comprendere altri possibili effetti extrascheletrici della vitamina D va inoltre considerato che la sua attivazione mediante l'enzima 1-alfa idrossilasi è possibile non solo a livello renale e paratiroidale, ma è stata descritta anche nelle cellule della linea monocito-macrofagica, tramite le quali la vitamina D sembra avere un ruolo antibatterico e immunitario, nonché in alcune cellule epiteliali nelle quali regolerebbe la produzione di fattori apoptotici e antiangiogenetici. Inoltre, si ricorda che il calcitriolo inibisce anche la produzione di renina e stimola quella di insulina e infine che i recettori per la vitamina D sono pressoché ubiquitari. Vi sono pertanto numerose motivazioni fisiopatologiche, alcune delle quali confermate da recenti evidenze epidemiologiche, che fanno ritenere che la somministrazione di vitamina D possa comportare numerosi e vari benefici extrascheletrici (riduzione del rischio cardiovascolare, oncologico, reumatologico, neurologico e di diabete).