

VITAMINA D: a chi prescrivere supplementi? quale metabolita? quale posologia?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La vitamina D (vit.D) ha un ruolo essenziale nel promuovere la salute dell'uomo, probabilmente non solo quella dell'apparato muscolo-scheletrico, da sempre considerato il *target* principale. Essa **mantiene il trofismo e l'efficienza contrattile dei muscoli, favorisce l'assorbimento del calcio** contenuto negli alimenti, è essenziale nel regolare i livelli ematici. Quando l'assorbimento intestinale diventa insufficiente (tab 1), il Ca viene prelevato a livello scheletrico, causando osteoporosi e fratture da fragilità (1). Quando il deficit di vit.D è severo e prolungato nel tempo, i livelli serici di Ca possono divenire insufficienti a garantire la completa mineralizzazione del tessuto osseo, condizione che esita nel rachitismo (in età pediatrica) o nell'osteomalacia (nell'adulto).

< 10 (< 25)	Gravemente carenti
10-19 (25-50)	Carenti
20-29 (50-75)	Insufficienti
30-100 (75-250)	Ottimali
100-150 (250-375)	Cautela
> 150 (> 375)	Eccessivi

I livelli ottimali sono quelli compresi fra 30 e 100 ng/mL.

Livelli > 30 ng/mL non si accompagnano mai a incremento secondario di PTH. Quando questo accade, sta a indicare che l'organismo ha messo in atto presidi per difendersi da un deficit di calcio.

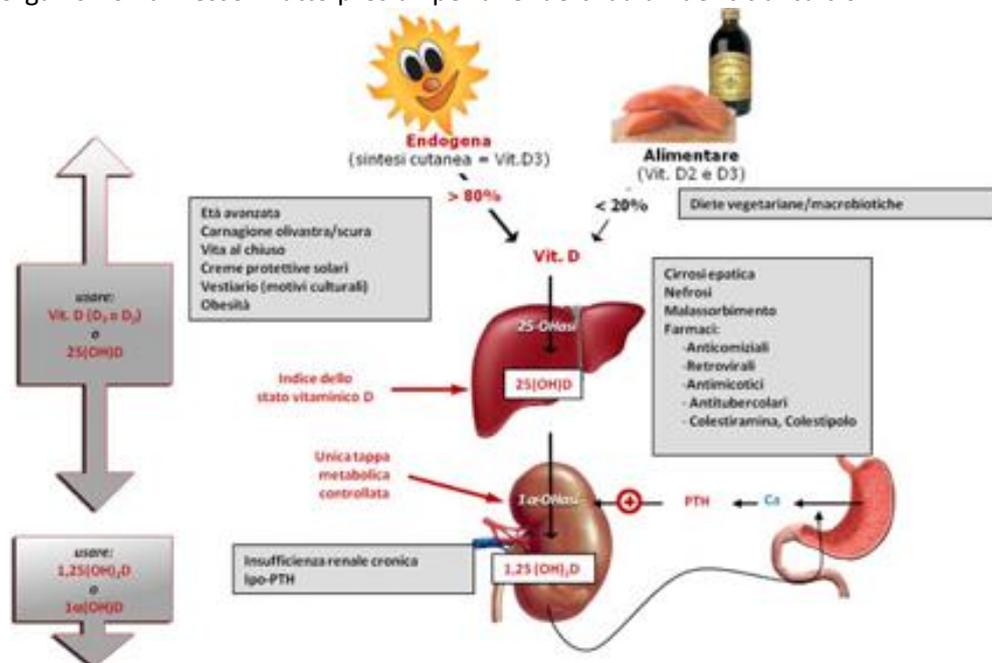


Figura 1. Sintesi e metabolismo della vitamina D

Nei riquadri in grigio sono indicate le condizioni in cui vi è un'alterazione del metabolismo della vit.D. I soggetti in tali condizioni sono a rischio di ipovitaminosi D e quindi candidati a ricevere supplementi



Paolo Filippini¹, Stefano Laureti² (stefano.laureti@libero.it); Damiano Parretti³

¹ARUO (Associazione Regionale Umbra Osteoporosi), ²AME (Associazione Medici Endocrinologi), ³SIMG (Società Italiana Medicina Generale)

Origine della vitamina D

La vit.D nativa comprende **due molecole**: il **colecalfiferolo (D3)**, sintetizzato dalla cute, e l'**ergocalciferolo (D2)**, prodotto da alcune piante, in particolare funghi.

Negli esseri umani **più dell'80% del fabbisogno è coperto dalla sintesi cutanea**; il contributo dell'apporto alimentare di vit.D (oli di pesce, uova, alimenti fortificati - pochi in commercio in Italia) è del tutto marginale (2). La sintesi cutanea avviene per trasformazione del precursore in vit.D grazie all'azione dei raggi solari ultravioletti (fig 1). Oltre i 35° di latitudine Nord (l'Umbria, per es, è attorno ai 40°) l'esposizione al sole per ½ ora, fra le ore 10 e le 15, garantisce la sintesi di circa 2000-4000 IU. Invece da ottobre ad aprile alla nostra latitudine la sintesi cutanea di vit.D è praticamente nulla. La sintesi dipende dal fototipo cutaneo ed è totalmente abolita dall'uso di creme solari con un fattore di protezione > 15. **L'efficienza della cute nel produrre vit.D si riduce con gli anni**, motivo per cui gli anziani tendono facilmente all'ipovitaminosi D.

La **vit.D deve essere attivata: nel fegato viene convertita in 25(OH)D** (calcifediolo), che rappresenta la principale forma circolante. Poiché praticamente tutta la vit.D prodotta dalla cute o ingerita con gli alimenti viene convertita in 25(OH)D, **il dosaggio di questa molecola è il migliore indicatore dello stato vitaminico D**.

Poiché la vit.D è liposolubile, una certa quantità si deposita nel tessuto adiposo, da cui viene rilasciata con difficoltà, per cui i soggetti obesi, pur disponendo di ingenti depositi adiposi, tendono a essere carenti di vit.D.

L'attivazione completa della vit.D si verifica a livello renale: la 1,25(OH)₂D o calcitriolo è l'ormone attivo (fig 1). Tale processo è controllato con estremo rigore dai livelli circolanti di Ca: quando il Ca si riduce, il PTH segnala al rene la necessità di aumentare la produzione di calcitriolo, che avviene solo se i reni sono sani, le paratiroidi sono in grado di produrre il PTH in risposta alla carenza di Ca e se vi sono adeguate scorte del precursore 25(OH)D. Quando queste riserve sono scarse (tab 1), il PTH aumenta senza riuscire a potenziare la produzione di calcitriolo, ma provocando la rimozione di Ca dalle ossa per mantenere la calcemia normale, causando quindi danno scheletrico. Inoltre i muscoli divengono deboli e ipotrofici e possono essere dolenti; ciò aumenta il rischio e la frequenza delle cadute.

A chi prescrivere supplementi? (fig 1)

Sono soprattutto gli anziani i soggetti a maggior rischio sia di sviluppare un deficit di vit.D sia di subirne le principali conseguenze in termini di cadute e fratture. Essi, infatti, si espongono poco alla luce solare, mentre dovrebbero farlo in misura maggiore dei giovani, poiché la loro cute è poco efficiente nel produrre colecalfiferolo. Con l'eccezione di coloro che si espongono regolarmente al sole per motivi di lavoro o per un corretto stile di vita, **tutti gli ultra-65enni dovrebbero ricevere supplementi di vit.D** nell'ordine di almeno 300.000 IU/anno.

Negli ultimi anni **gli adolescenti sono la seconda categoria a elevato rischio**, in quanto tendono a trascorrere il loro tempo libero al chiuso. Il fabbisogno di Ca è maggiore nell'adolescenza, epoca in cui si forma oltre il 50% del patrimonio scheletrico.

È necessario misurare la vit.D nel sangue prima di prescrivere supplementi?

Se si utilizzano come supplementi i metaboliti non attivi, come la vit.D nativa (colecalfiferolo, D3, o ergocalciferolo, D2) o la 25(OH)D, **non è necessario misurare la 25(OH)D circolante prima di prescriverli**. La trasformazione della vit.D in calcitriolo avviene solo se è necessario potenziare l'assorbimento intestinale di Ca. Pertanto la somministrazione di metaboliti inattivi, anche in soggetti che hanno livelli ematici adeguati, non determina un assorbimento intestinale di Ca eccessivo e incontrollato: si verifica semplicemente un aumento dei livelli ematici di 25(OH)D, che non viene convertita in calcitriolo. **Nei soggetti cui è stata prescritta una posologia ≥ 2000 IU/die (≥ 600.000 IU/anno), è consigliabile controllare almeno una volta i livelli ematici di 25(OH)D, possibilmente dopo 1 anno dall'inizio del trattamento.**

In ogni caso è prudente controllare i livelli ematici e urinari del Ca all'inizio, dopo 6 mesi e poi 1 volta l'anno, dei soggetti ai quali si intende prescrivere supplementi o che già li assumono: **calcemia ≥ 11 mg/dL o calciuria ≥ 400 mg/24 ore richiedono la sospensione dei supplementi** e ulteriori accertamenti per individuarne la causa.

Al contrario, **il rischio di produrre un sovraccarico di Ca è reale se si usano i metaboliti attivi**, quali il calcitriolo o l' 1α -calcidolo. Con queste molecole, è **obbligatorio misurare il Ca sierico e urinario all'inizio della terapia, dopo 7 e 30 giorni dal trattamento e, successivamente, ogni 3-6 mesi**. Non ha alcun senso, invece, misurare la 25(OH)D poiché i metaboliti impiegati non esercitano alcun effetto sui suoi livelli.

In quali soggetti è necessario essere cauti?

È opportuna cautela nel prescrivere vit.D **nei soggetti con nefrolitiasi calcica ricorrente**, in quelli affetti da **patologie granulomatose** (per es, sarcoidosi) e **in quelli affetti da linfoma**. In questi pazienti potrebbe associarsi un anomalo metabolismo della vit.D; pertanto, oltre al controllo del Ca sierico e urinario, è prudente misurare la vit.D ematica e non somministrare supplementi se i livelli sono ≥ 30 ng/mL.

In quali soggetti ricercare un deficit di vitamina D?

Un deficit di vit.D va ricercato nelle categorie di soggetti elencate nella tabella 2.

Va inoltre ricercato negli adulti, soprattutto anziani, che lamentano eccessiva debolezza muscolare o mialgia prossimale, talora causa di cadute ripetute. Alcuni casi di fibromialgia possono nascondere una carenza di vit.D (4).

Tabella 2 Categorie di pazienti adulti a rischio per deficit misconosciuto di vit.D
Soggetti con inusuale fragilità scheletrica
Soggetti (maschi e/o in un'età relativamente giovanile) con massa ossea molto ridotta
Soggetti con fratture frequenti in sedi atipiche (es. bacino)
Soggetti (anziani) con astenia inspiegabile e/o sintomatologia fibromialgia
Soggetti (anziani) con dolori ossei o muscolari ingiustificati
Soggetti (anziani) che riferiscono cadute frequenti (> 2/anno)
Soggetti con patologia scheletrica non chiaramente identificabile in osteoporosi idiopatica

Quale metabolita utilizzare e con quale posologia?

Il metabolita da utilizzare dipende dalla condizione responsabile dell'ipovitaminosi D: **nella gran parte dei casi**, in cui la causa è una ridotta sintesi endogena, è **consigliabile l'uso del colecalciferolo** (vit.D3).

L'assorbimento della vit.D è ottimale quando i supplementi vengono assunti **durante o dopo i pasti**. Si può ricorrere alla via iniettiva intramuscolare nei soggetti con grave malassorbimento.

Una posologia di **1000 IU/die** consente di correggere una deficienza modesta (20-29 ng/mL) e di rientrare nel range di normalità nell'arco di 2-4 mesi.

Una posologia superiore, pari a 1500-2000 IU/die, può essere necessaria in soggetti con patologie che causano un importante disordine del metabolismo della vit.D, come malassorbimento o cirrosi biliare, o che presentano più fattori di rischio (tab 3).

Nei soggetti nei quali la concentrazione ematica di 25(OH)D è nota ed è carente (< 20 ng/mL), è necessario procedere prima alla correzione del deficit e poi all'impostazione di una terapia di mantenimento (tab 3) (5).

Per motivi non ancora chiari, **la risposta dei singoli soggetti alla medesima posologia di vit.D non è identica**.

Tabella 3 Modulazione della supplementazione di vitamina D in funzione del fattore di rischio per ipovitaminosi D (1 µg = 40 IU)		
Condizioni di rischio	Correzione del deficit	Mantenimento
Correzione di grave carenza sintomatica (miopatia o fratture)	25OH-D < 10 ng/mL: 50.000 IU/settimana x 5 settimane	Colecalciferolo 1500-2000 IU/die o 50.000 IU/mese
	25OH-D 10-19 ng/mL: 50.000 IU/settimana x 3 settimane	
Anziani (> 65 anni) Esposizione scarsa o incostante alla luce solare Carnagione scura Uso costante di creme solari protettive Obesità (BMI > 30 kg/m ²) Diete vegetariane/ macrobiotiche Farmaci anti-comiziali		Colecalciferolo 1000 IU/die o 25.000 IU/mese
Concomitanza di 3 o più fattori fra quelli sovra-elencati Malassorbimento Cirrosi biliare Farmaci anti-retrovirali per HIV		Colecalciferolo 1500-2000 IU/die o 50.000 IU/mese Calcifediolo 25-50 µg/die
Insufficienza renale cronica Ipparatiroidismo primario		Calcitriolo 0.25-0.5 µg/die Alfa-calcidolo 1 µg/die

Attenzione a potenza ed emivita (tab 4):

- il colecalciferolo (vit.D3) ha un'emivita di 2-4 mesi, pertanto può essere somministrato a intervalli di giorni fino a una cadenza semestrale. Quest'ultima modalità va presa in considerazione per i soggetti in cui non è garantita l'aderenza a uno schema posologico settimanale o mensile (es. gli adolescenti);
- l'ergocalciferolo (vit.D2) richiede una posologia doppia rispetto a quella del colecalciferolo;
- il calcifediolo ha un'emivita di 15 giorni: pertanto va somministrato con uno schema giornaliero o settimanale. È da utilizzare in presenza di una malattia epatica e in caso di uso cronico di farmaci che alterano il metabolismo della 25(OH)D;
- l'emivita del calcitriolo o dell'α-calcidolo è di poche ore. Il loro utilizzo è destinato ai soggetti affetti da insufficienza renale cronica o ipparatiroidismo primitivo.

Tabella 4 Prodotti a base di vitamina D in commercio in Italia (Federfarma.it e AIFA) Nei riquadri a fondo verde i metaboliti non attivi, più maneggevoli; nei riquadri rosa le molecole già attive, che sfuggono al controllo omeostatico dell'organismo		
Principio attivo (simbolo)	Specialità	Emivita
Colecalciferolo (vit.D3)	Annister, Dibase, Xarenel	2-3 mesi
Ergocalciferolo (vit.D2)	Ostelin	2-3 mesi
Calcifediolo (25OH-D)	Didrogyl	15 giorni
Calcitriolo [1,25-(OH) ₂ -D]	Calcitriolo, Difix, Rocaltrol, Silkis	2-4 h
Alfa-calcidolo (1α-OH-D)	Alfacalcidolo, Dediol, Deril, Diseon, Diserinal, Geniad, Ostidil, Sefal	24 h
Diidro-tachisterolo (DHT)	Atiten	12-24 h

Vitamina D ed effetti extra-scheletrici

Nell'ultimo decennio è emersa l'evidenza scientifica che la vit.D esercita numerosi effetti al di fuori del sistema muscolo-scheletrico (fig 2) (6).

Il calcitriolo sembra in grado di potenziare la secrezione β -insulare e ridurre i livelli ematici di renina, con effetti positivi sul controllo glico-metabolico nel DM2, sul controllo della pressione arteriosa e sull'incidenza di malattie cardio-vascolari.

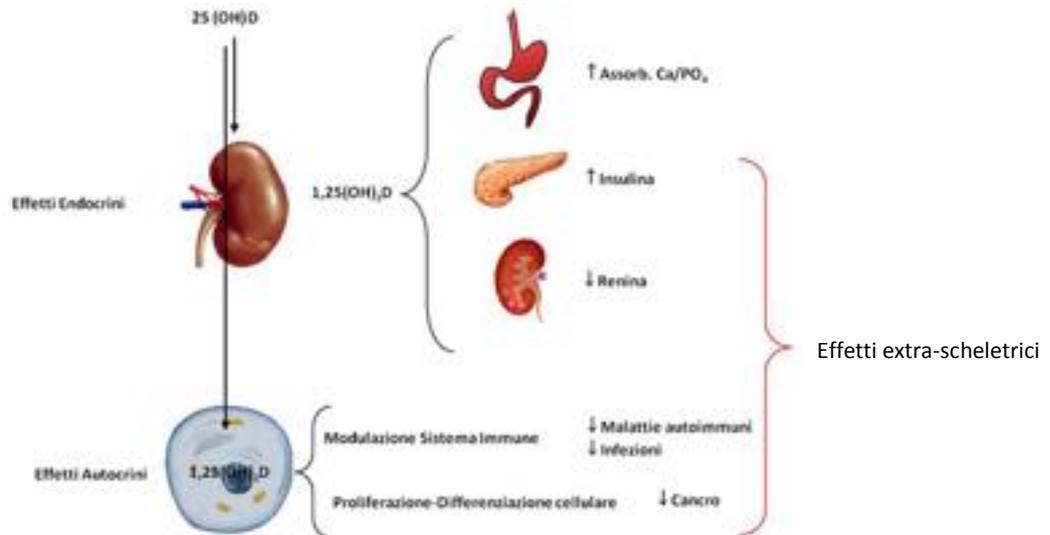


Figura 2
Effetti extra-scheletrici della Vitamina D

Numerosi tipi cellulari sono inoltre in grado di sintetizzare 1,25(OH)₂D: il calcitriolo endo-cellulare non viene riversato in circolo e non ha effetti sull'assorbimento del calcio o sulla funzione muscolare. Sembra invece esercitare un importante effetto di **modulazione sul sistema immune e sulla proliferazione/differenziazione cellulare**, con riduzione delle patologie infettive, della comparsa di alcune malattie autoimmuni, come il DM1 e la sclerosi multipla, dell'incidenza di alcune forme di cancro (colon, prostata e mammella).

Anche se c'è grande fervore in merito a questo campo di ricerca, poiché non vi è ancora alcuna evidenza che la supplementazione con vit.D possa esercitare effetti benefici sui sistemi extra-scheletrici, **al momento, la supplementazione con vit.D va usata solo per i suoi effetti sul metabolismo minerale.**

Bibliografia

1. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med [2009, 169: 551-61.](#)
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med [2007, 357: 266-81.](#)
3. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, et al. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. Ital J Pediatr [2014, 40: 54.](#)
4. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ [2009, 339: b3692.](#)
5. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. Reumatismo [2011, 63: 129-47.](#)
6. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JPA. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. BMJ [2014, 348: g2035.](#)
7. Vescini F. Scheda vitamina D. [Endowiki.](#)