

IL FABBISOGNO DI VITAMINA D NELL'ADULTO

Massimo Procopio

Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista, Università di Torino

NOTE DI FISIOLOGIA

Con il termine di vitamina D si intendono 2 composti chimici derivati dal 7-deidro colesterolo, denominati colecalciferolo o vitamina D₃ ed ergocalciferolo o vitamina D₂:

- il **colecalciferolo** è contenuto in piccola quantità in alcuni alimenti di origine animale ed è, per la maggior parte, sintetizzato dalla cute umana quando è esposta all'azione dei raggi solari UVB (lunghezza d'onda 290-315 nm);

- l'**ergocalciferolo**, di derivazione vegetale, viene assunto solo con gli alimenti (Fig. 1). Pertanto, il termine di vitamina D in senso stretto può essere usato solo per l'ergocalciferolo, mentre il colecalciferolo è da considerarsi a tutti gli effetti un ormone, in quanto può essere sintetizzato dall'organismo. In effetti l'apporto di vitamina D è dovuto per la maggior parte (80-90%) alla sintesi cutanea di colecalciferolo in condizioni di adeguata esposizione ai raggi solari di appropriata lunghezza d'onda, mentre la quantità di vitamina D (sia colecalciferolo sia ergocalciferolo) contenuta negli alimenti (10-20%) è del tutto insufficiente a coprirne il fabbisogno.

La vitamina D₃ di origine cutanea raggiunge il torrente circolatorio, dove è **trasportata** da una proteina a bassa affinità, la *Vitamin D-Binding Protein* (DBP), mentre le vitamine D₃ e D₂ di origine alimentare, sono assorbite a livello dell'intestino tenue, e trasportate dai chilomicroni (emivita plasmatica 4-6 ore).

Quando le vitamine D₃ e D₂ sono assunte a dosi fisiologiche, per la maggior parte sono poi idrossilate in sede epatica a formare la 25(OH)-vitamina D, ad opera dell'enzima **25-idrossilasi**, non soggetto a regolazione, ed in piccola quantità si accumulano nel tessuto adiposo (emivita di circa 2 mesi). La quantità di 25(OH)-vitamina D che viene formata nel fegato è strettamente dipendente dalla disponibilità dei precursori. Anch'essa viene trasportata nel plasma dalla DBP, per la quale ha un'alta affinità. La sua emivita è di circa 15-18 giorni. Tali caratteristiche hanno determinato un consenso unanime nel riconoscere la **concentrazione della 25(OH)-vitamina D circolante** quale **indicatore dello status vitaminico D**.

La 25(OH)-vitamina D è poi idrossilata dall'enzima **1 α -idrossilasi**, presente nel tubulo prossimale renale, a formare il metabolita più attivo, il calcitriolo o 1,25(OH)₂-vitamina D, la cui emivita plasmatica è di 10-20 ore. L'attività di tale enzima è strettamente regolata:

- inibita da iperfosforemia, ipercalcemia, fosfatona FGF-23 e dallo stesso calcitriolo;
- stimolata da ipocalcemia, ipofosforemia e paratormone (PTH).

La **concentrazione di calcitriolo nel plasma**, dove è trasportato dalla DBP, è molto variabile e può essere normale o addirittura aumentata in condizioni di carenza di vitamina D. Pertanto, essa **non è adatta per la valutazione dello status vitaminico D**.

Il calcitriolo raggiunge gli organi bersaglio ove si lega a **recettori** specifici (Vitamin D Receptor, VDR): la forma nucleare regola in modo diretto od indiretto la trascrizione di circa 200 geni, quella di membrana regola azioni di tipo non genomico.

Azioni

L'azione principale del calcitriolo è quella classicamente nota di **aumentare l'assorbimento intestinale** sia di **calcio**, regolando in modo positivo la sintesi della proteina intestinale che lo trasporta, la calbindina, sia di **fosforo**. La quantità di calcio assorbita, in condizioni di normale status vitaminico D, normalmente pareggia le perdite renali, consentendo una normale attività delle Unità Funzionali Multicellulari di Base del tessuto osseo e quindi un normale rimodellamento osseo.

Il calcitriolo, oltre all'attività di **feed-back** negativo sull'enzima 1α -idrossilasi, stimola l'attività dell'enzima 24 -idrossilasi, che catabolizza sia il calcitriolo sia la $25(\text{OH})$ -vitamina D in prodotti inattivi che vengono escreti per via biliare. Tali attività rappresentano dei meccanismi sia di fine regolazione omeostatica della calcemia e della fosforemia sia di protezione nei confronti dell'intossicazione da vitamina D. Il rischio di sovradosaggio e di effetti tossici è più alto con l'uso del calcitriolo e dei derivati 1α -idrossilati, quali 1α -calcidolo e diidrotachisterolo, mentre la somministrazione di vitamina D_3 può causare ipercalcemia/ipercalciuria solo per dosaggi molto superiori a $100 \mu\text{g}/\text{die}$ (circa $250\text{-}500 \mu\text{g}/\text{die}$; $1 \mu\text{g} = 40 \text{UI}$): la sua attivazione, infatti, tramite idrossilazione in posizione 1α , è regolata dall'organismo in base alle necessità (e quindi alle concentrazioni sieriche di calcio, fosforo e PTH).

Oltre alle classiche azioni calciotropiche e scheletriche, negli ultimi anni sono state descritte numerose **azioni extra-scheletriche** del calcitriolo: regolazione dell'espressione del gene della renina, modulazione della secrezione e della resistenza insulinica, della funzione endoteliale, della risposta immunitaria e della risposta alle infezioni. Tali azioni trovano plausibilità biologica nella presenza nei rispettivi organi bersaglio sia del recettore nucleare specifico sia dell'enzima 1α -idrossilasi, capace di sintesi autocrina di calcitriolo in presenza di sufficienti livelli circolanti di $25(\text{OH})$ -vitamina D. L' 1α -idrossilasi periferica è dotata di regolazione specifica, essendo stimolata da *Tumor Necrosis Factor* e Interferon gamma, ma non inibita dall'ipercalcemia o dal calcitriolo.

IPOVITAMINOSI D

Definizione e Cause

Per definire lo status vitaminico D ottimale sono stati considerati diversi criteri fisiologici e clinici, secondo i quali il livello sierico ottimale di $25(\text{OH})$ -vitamina D è quello in grado di evitare l'iperparatiroidismo secondario tipico dell'età avanzata o di aumentare l'assorbimento intestinale di calcio in modo massimale od il livello associato a migliore densità minerale ossea e a ridotta perdita di massa ossea in studi osservazionali trasversali e longitudinali. Inoltre, studi di intervento randomizzati controllati hanno valutato i livelli sierici di $25(\text{OH})$ -vitamina D associati ai migliori esiti, sia scheletrici in termini di riduzione del tasso di fratture ossee, sia non scheletrici in termini di miglioramento della funzione muscolare degli arti inferiori, prevenzione delle cadute, salute dentale e prevenzione del carcinoma del colon-retto. Dall'insieme di tali dati e per tutti i criteri sopraindicati il livello favorevole di $25(\text{OH})$ -vitamina D è risultato attorno a $75 \text{nmol}/\text{l}$ ($30 \text{ng}/\text{ml}$) e quello ottimale tra 90 e $100 \text{nmol}/\text{l}$ ($36\text{-}40 \text{ng}/\text{ml}$). Pertanto, con il termine di ipovitaminosi D si intende, in modo quasi unanime, una riduzione dei livelli sierici di $25(\text{OH})$ -vitamina D al di sotto di $30 \text{ng}/\text{ml}$, distinta in **insufficienza** (con livelli di $25(\text{OH})$ -vitamina D compresi fra 20 e $30 \text{ng}/\text{ml}$) e **deficit** (con livelli di $25(\text{OH})$ -vitamina D $<20 \text{ng}/\text{ml}$, Fig. 2).

Esistono delle problematiche di standardizzazione dei **metodi di dosaggio** in uso che rendono conto dei risultati discordanti che si possono ottenere dalla determinazione nello stesso soggetto della 25(OH)-vitamina D mediante metodi di dosaggio diversi. I metodi di dosaggio in HPLC o RIA sono i più accurati. La determinazione puntuale della 25(OH)-vitamina D sierica quale indicatore dello status vitaminico D medio può non essere attendibile a livello individuale, in quanto risente di fattori incidenti recenti, quali la stagione dell'anno, l'attività (lavorativa o sportiva) all'aperto o al coperto oppure una vacanza in aree geografiche soleggiate e dall'introito alimentare od uso di supplementi. Tali considerazioni inducono a ritenere che la determinazione dei livelli sierici di 25(OH)-vitamina D è molto più utile nella valutazione dello status vitaminico D a livello di popolazione o di gruppi di popolazione che a livello individuale, salvo nei casi di ipocalcemia che caratterizza alcune condizioni patologiche.

L'ipovitaminosi D è molto frequente nel Sud Europa ed in Italia ed è generalmente causata da ridotta capacità di sintesi cutanea, scarsa esposizione solare, aumentata pigmentazione cutanea, inquinamento ambientale, abbigliamento (religiosi, immigrati di religione islamica) e scarso introito alimentare di vitamina D. Altre **cause** di ipovitaminosi D identificate a seguito del *work-up* diagnostico dell'ipocalcemia sono elencate nella Tabella 1. Gruppi di **popolazione a rischio** di ipovitaminosi D sono rappresentati da anziani, pazienti con osteoporosi (con prevalenza in entrambe le popolazioni che raggiunge il 70-100%), donne in gravidanza o allattamento, bambini nella prima infanzia, immigrati di colore.

Fabbisogno di Vitamina D nell'adulto

Una volta stabilito il livello sierico ottimale di 25(OH)-vitamina D per la prevenzione di molteplici eventi clinici è necessario trasformare tale dato in quantità di apporto di vitamina D necessaria a raggiungere tale livello. Questo rappresenta un problema di grande complessità, nei gruppi di popolazione a rischio di ipovitaminosi D, in relazione a molteplici fattori:

- duplice origine della vitamina D₃, sia sintetizzata dalla cute sia assunta con alcuni alimenti in quantità variabili; nell'anziano la quota sintetizzata a livello cutaneo è minima ed il raggiungimento di un ottimale status vitaminico D è dipendente dall'assunzione di supplementi; anche nell'età media numerosi studi pubblicati hanno evidenziato un'inattesa elevata frequenza di ipovitaminosi D in relazione a scarsa esposizione solare o pigmentazione cutanea;
- variabilità delle richieste endogene di vitamina D in relazione a fasce di età, apporto dietetico di calcio ed alcune condizioni fisiologiche e patologiche;
- variabilità della pendenza della curva dose-risposta negli studi di supplementazione dose-range di vitamina D₃, in rapporto a vari fattori, tra i quali i livelli basali di 25(OH) vitamina D e il BMI. Tali dati hanno portato a stimare un incremento della 25(OH)-vitamina D sierica variabile tra 0.6 e 2 ng/ml per ogni 100 UI di vitamina D₃ somministrate.
- sicurezza della dose somministrata in relazione a possibili eventi avversi. La supplementazione di gruppi di popolazione a rischio di ipovitaminosi D comporta la possibilità, anche se teoricamente poco probabile, di supplementare individui con livelli sierici di 25(OH)-vitamina D normali, con potenziale rischio di tossicità. La terapia dell'ipovitaminosi D a livello individuale è ovviamente meno esposta a tale rischio, in quanto è guidata da alcuni parametri biochimici, quali la calcemia e la calciuria 24 ore.

Alcuni dati nella popolazione anziana (> 64 anni) hanno portato a stimare in 1600 UI/die la dose di vitamina D necessaria per mantenere livelli sierici di 25(OH)-vitamina D attorno a 30 ng/ml, nella quasi totalità dei pazienti, in assenza di esposizione solare. Un altro studio prospettico randomizzato controllato della durata di circa 5 mesi ha dimostrato che solo un apporto medio di circa 4000 UI/die è in grado di raggiungere e mantenere tale livello. Bisogna sottolineare che se tali studi hanno ulteriormente tranquillizzato circa la sicurezza, almeno nel breve termine, di tali alte dosi di vitamina D, sono assenti studi che abbiano valutato sia la loro sicurezza nel lungo termine sia gli effetti sugli *end-point* clinici scheletrici ed extrascheletrici. Pertanto, ad oggi, la Commissione Europea sugli Alimenti ritiene generalmente prudente non superare il livello di 50 µg/die, anche se questo è da molti esperti considerato insufficiente nella maggior parte della popolazione a raggiungere il livello ottimale di 25(OH)-vitamina D sierico summenzionato.

Storicamente il fabbisogno di vitamina D è stato definito come la quantità di vitamina D esogena in grado di prevenire la comparsa di malattie a breve latenza, quali l'osteomalacia nell'adulto ed il rachitismo nel bambino (in genere associate a livelli plasmatici di 25(OH)-vitamina D < 10-25 nmol/L (4-10 ng/ml)). Tale fabbisogno, in condizioni di esposizione solare assente o minima, è stato fissato intorno a 400-600 UI/die, pari a 10-15 µg/die a seconda della fascia di età (Tabella 2).

In realtà l'evidenza accumulata nell'ultimo decennio ha dimostrato che una condizione di carenza meno severa di vitamina D può determinare sia un quadro di iperparatiroidismo secondario (che se persistente nel lungo termine, porta allo sviluppo di osteoporosi con aumentato rischio di caduta e frattura), sia un'insufficiente disponibilità tissutale di 25(OH)-vitamina D, che può portare ad altre malattie, quali diabete mellito tipo 1 e 2, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, alcune neoplasie, infezioni. Numerosi studi clinici hanno documentato che, soprattutto nell'età avanzata, sono necessarie 800-1000 U/die di vitamina D, da sola o in associazione al calcio, per ottenere una significativa riduzione del rischio di caduta e di frattura di femore. A tutt'oggi sono pochissimi o assenti gli studi di intervento randomizzati e controllati circa l'effetto della supplementazione con diverse dosi di vitamina D su *end-point* clinici, quali morbilità e mortalità cardiovascolare per coronaropatia, incidenza di diabete mellito tipo 1 e 2 e ipertensione arteriosa, correlati in studi osservazionali o retrospettivi alle ripercussioni extra-scheletriche della ipovitaminosi D. Non è pertanto noto ad oggi, con sicurezza, qual è il fabbisogno di vitamina D necessario a prevenire/ridurre la comparsa di tali manifestazioni cliniche.

Attualmente la migliore evidenza disponibile, soprattutto in relazione alla prevenzione delle fratture e delle cadute nell'età avanzata, è a sostegno della supplementazione farmacologica di vitamina D, alla dose di 800-1000 UI/die fino ad una dose massimale di 2000 UI/die in condizione di severo deficit di vitamina D, assente esposizione solare e ridotto apporto dietetico od assorbimento di calcio. Altre modalità potenzialmente praticabili di supplementazione di vitamina D, come la fortificazione alimentare e l'aumentata esposizione solare, non sono ad oggi supportati da solida evidenza di efficacia e sicurezza. L'aumentata esposizione solare, secondo modalità e tempistiche sicure, tali da evitare il rischio dei tumori cutanei, sarebbe particolarmente indicata nei giovani adulti nei quali la sintesi cutanea è molto più efficace che negli anziani.

Le proprietà farmacocinetiche della vitamina D, che quando viene somministrata ad alte dosi si accumula in gran parte nei depositi adiposi, per poi essere rilasciata gradual-

mente nei successivi mesi, consentono di utilizzare diversi schemi di somministrazione: giornaliera, settimanale, mensile, trimestrale, semestrale o annuale. L'impiego di dosi crescenti consente di prolungare parallelamente l'intervallo tra le somministrazioni, con notevole vantaggio dal punto di vista della *compliance* terapeutica. È stata dimostrata la maggiore potenza del colecalciferolo rispetto all'ergocalciferolo quando somministrati ad alta dose singola (50.000 UI o 300.000 UI per os), verosimilmente a causa delle differenze strutturali nella catena laterale dei due composti (Fig 1) che rendono la vitamina D₃ più affine alla DBP e al VDR rispetto alla vitamina D₂. Pertanto, quest'ultima viene metabolizzata più rapidamente e non è in grado di mantenere adeguati livelli di 25(OH)-vitamina D così a lungo come la vitamina D₃. Esistono poi dati che documentano la superiorità della somministrazione per via orale rispetto alla via intramuscolare, sia della vitamina D₃ sia della vitamina D₂, in termini di mantenimento di adeguati livelli di 25(OH)-vitamina D. La somministrazione di piccole dosi giornaliere per os (1000 UI) sia di colecalciferolo sia di ergocalciferolo non ha invece evidenziato differenze circa il mantenimento dei livelli di 25(OH)-vitamina D. Va peraltro segnalato che in Italia non sono disponibili preparati di vitamina D₂ a basso dosaggio da utilizzare per via orale (Tabella 3). In uno studio randomizzato in anziani ospiti di una casa di riposo sono state confrontate una dose elevata singola (300.000 UI os) con una piccola dose giornaliera di colecalciferolo (800 UI), dimostrando la superiorità della prima nel mantenere maggiori livelli di 25(OH)-vitamina D e una percentuale maggiore di pazienti con livelli di 25(OH)-vitamina D > 20 ng/ml nei primi 3 mesi dopo la somministrazione.

Pertanto, alla luce delle evidenze attuali, **la forma di vitamina D da utilizzare è il colecalciferolo** secondo vari schemi equivalenti di supplementazione, che possono variare da quello con piccola dose giornaliera (800-1000 UI/die) a quello con alta dose settimanale (7000-10.000 UI/settimana), mensile (30.000-50.000 UI al mese), bi-trimestrale (100.000 UI ogni 2-3 mesi, rispettivamente), semestrale (300.000 UI ogni 6 mesi) o annuale (600.000 UI all'anno). Nei casi di deficit di vitamina D è consigliabile utilizzare un'alta dose iniziale per rifornire i depositi e successivamente passare ad una dose di mantenimento secondo uno dei precedenti schemi.

I derivati 1 α -idrossilati, che danno più frequentemente ipercalcemia ed ipercalciuria, sono da impiegare solo in condizioni di ipoparatiroidismo, insufficienza renale cronica (per livelli di creatininemia > 2 mg/dl, filtrato glomerulare < 30 ml/min/1.73 m²) o malassorbimento intestinale. In quest'ultimo caso i derivati 1 α -idrossilati possono essere usati per via orale ad alte dosi, oppure si può ricorrere ai composti non idrossilati per via intramuscolare.

MESSAGGI TERAPEUTICI CONCLUSIVI

- **Quale trattamento?** Il trattamento dell'ipovitaminosi D, molto frequente nell'età avanzata e nei pazienti con osteoporosi, deve avvalersi dell'impiego della vitamina D₃ (colecalfiferolo) per os da somministrare durante o appena dopo il pasto.
- **Quale dose?** Il fabbisogno di vitamina D, attualmente calibrato sul raggiungimento di livelli sierici di 25(OH)-vitamina D pari a 30-40 ng/ml, è di 800-1000 UI/die. Si può raggiungere un apporto massimo, attualmente consigliato, di circa 2000 UI/die in condizioni di severo deficit di vitamina D, minima od assente esposizione solare ed insufficiente apporto dietetico od assorbimento di calcio. Tali dosaggi non comportano la necessità di monitorare calcemia e calciuria.
- **Quale schema?** Le proprietà farmacocinetiche della vitamina D consentono l'utilizzo di vari schemi equivalenti di somministrazione, oltre a quella giornaliera: dosi crescenti e con intervalli più lunghi tra le somministrazioni, che possono essere settimanali, mensili, bi-trimestrali, semestrali od annuali, con ovvi vantaggi sul piano della *compliance* terapeutica.
- **Come iniziare?** In caso di severo deficit di vitamina D è opportuno iniziare con un'alta dose, pari a 100.000-600.000 UI, per rifornire i depositi e passare poi ad uno schema di mantenimento di 800-2000 UI/die (o dosaggi equivalenti ad intervalli prolungati).
- **Quando usare le forme idrossilate?** I metaboliti attivi, 1 α -idrossilati, della vitamina D devono essere impiegati solo in alcune condizioni patologiche: ipoparatiroidismo, insufficienza renale cronica (filtrato glomerulare <30 ml/min/1.73 m²), malassorbimento intestinale. Il loro utilizzo comporta la necessità di monitorare calcemia e calciuria almeno 2-3 volte all'anno.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of vitamin D. 2002, 1-35.
http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html
- 2) Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporosis Int* 2003, 14: 577-82.
- 3) Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006, 84: 18-28.
- 4) Vieth R, Kimball S, Hu A, Walfish PG. Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutr J* 2004, 3: 8.
- 5) Aloia JF, Patel M, Dimaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M, Pollack S, Yeh JK. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* 2008, 87: 1952-8.
- 6) Adami S, Tamanini S. Carezza di vitamina D e osteoporosi: epidemiologia, conseguenze cliniche e linee guida terapeutiche. Up-to-date 2008, In "Aggiornamento in tema di Bisfosfonati -Yearbook , Springer-Verlag Eds, 2008, vol IX n°3: 1-8."

- 7) Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 5387-91.
- 8) Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Fassino V, Mazzei F, D'Erasmus E, Carnevale V, Scillitani A, Minisola S. Short and long-term variations in serum calciotropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 3015-20.
- 9) Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, Reitz R, Salameh W, Ameri A, Tannenbaum AD. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 677-81.
- 10) Premaor MO, Scalco R, da Silva MJ, Froehlich PE, Furlanetto TW. The effect of a single dose versus a daily dose of cholecalciferol on the serum 25-hydroxycholecalciferol and parathyroid hormone levels in the elderly with secondary hyperparathyroidism living in a low-income housing unit. *J Bone Miner Metab* 2008, 26: 603-8.

Tabella 1. Cause di ipovitaminosi D

Ridotta sintesi cutanea	<p>Età avanzata</p> <p>Stagione dell'anno, latitudine, ora del giorno, (inclinazione dei raggi solari)</p> <p>Ustioni</p> <p>Pigmentazione cutanea (melanina)</p> <p>Creme solari protettive</p>
Ridotta biodisponibilità	<p>Malassorbimento intestinale: fibrosi cistica, morbo celiaco, morbo di Whipple, morbo di Crohn, chirurgia bariatrica, farmaci che riducono l'assorbimento del colesterolo</p> <p>Obesità</p>
Aumentato catabolismo	<p>Anticonvulsivanti (fenobarbitale, carbamazepina)</p> <p>Glucocorticoidi</p> <p>Farmaci anti -AIDS</p> <p>Farmaci antirigetto</p>
Aumentata richiesta di vitamina D	Allattamento al seno
Ridotto apporto	Scarso contenuto di vitamina D nel latte materno
Ridotta sintesi epatica di 25(OH)-vitamina D	Insufficienza epatica grave ($\geq 90\%$)

Perdita urinaria di 25(OH)-vitamina D	Sindrome nefrosica
Ridotta sintesi renale di 1,25(OH)₂-vitamina D	Insufficienza renale stadio 4 e 5 (filtrato glomerulare < 30 ml/min/1.73 m ²) Ipoparatiroidismo
Rachitismo ereditario	Rachitismo vitamina D-dipendente tipo 1 (mutazione gene 1 α -idrossilasi) Rachitismo vitamina D-dipendente tipo 2 (mutazione del gene del VDR) Rachitismo vitamina D-dipendente tipo 3 (aumentata produzione di proteina nucleare che inibisce l'attività di trascrizione della 1,25(OH) ₂ -Vitamina D) Rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante (mutazione del gene FGF23) Rachitismo ipofosfatemico X-linked (mutazione del gene PHEX)
Disordini acquisiti	Osteomalacia oncogenica (aumentata secrezione di FGF23) Iperparatiroidismo primario Malattie granulomatoze (sarcoidosi, tubercolosi) Linfomi Ipertiroidismo

Tabella 2. Livelli di assunzione giornaliera raccomandati (LARN*) per fasce di età

Range di età	LARN ($\mu\text{g}/\text{die}$)
6-11 mesi	10-25
1-3 anni	10
4-6 anni	0-10**
7-10 anni	0-10**
11-14 anni	0-15**
15-17 anni	0-15**
18-64 anni	0-10**
≥ 65 aa [†]	10
Gravidanza	10
Allattamento	10

* Consigliati dalla Commissione Europea su Alimenti e Nutrizione e dalla Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU).

[†] Per la SINU devono essere assunti 10 $\mu\text{g}/\text{die}$ a partire da 50 anni nelle donne e da 60 anni negli uomini.

** È indicato un *range* con livelli di assunzione più elevati in caso di minima o assente esposizione solare. Nelle altre fasce di età, nelle gestanti e nutrici il livello di assunzione raccomandato deve essere raggiunto anche con l'impiego di alimenti fortificati o supplementi farmacologici.

Tabella 3. Farmaci contenenti solo vitamina D o analoghi

Nome Farmacologico	Nome Commerciale	Forma farmaceutica
Colecalciferolo	DIBASE	Gtt os 10.000 UI/ml Soluzione i.m. o p.o. 100.000 UI/ml Soluzione i.m. o p.o. 300.000 UI/ml
Ergocalciferolo	OSTELIN 800 VITAMINA D2 SALF	Soluzione i.m. o p.o. 400.000 UI/1.5 ml Soluzione i.m. o p.o. 400.000 UI/2 ml o 600.000 UI/2 ml
Calcitriolo	ROCALTROL DIFIX CALCITRIOLO TEVA CALCITRIOLO JET CALCITRIOLO PH&T CALCIJEX	Cps 0.25 μg e 0.50 μg Fl e.v., 1-2 μg Fl e.v., 1 μg

Calcifediolo	DIDROGYL	Gtt 1.5 mg/10 ml
Alfacalcidolo	DEDIOL	Gtt 2 µg/ml Cps 0.25 µg
	DISEON	Gtt 2 µg/ml Cps 1 µg Cps 0.25 µg
	DISERINA	Cps 1 µg
		Cps 0.25 µg
Diidrotachisterolo	ATITEN	Gtt 0.1%

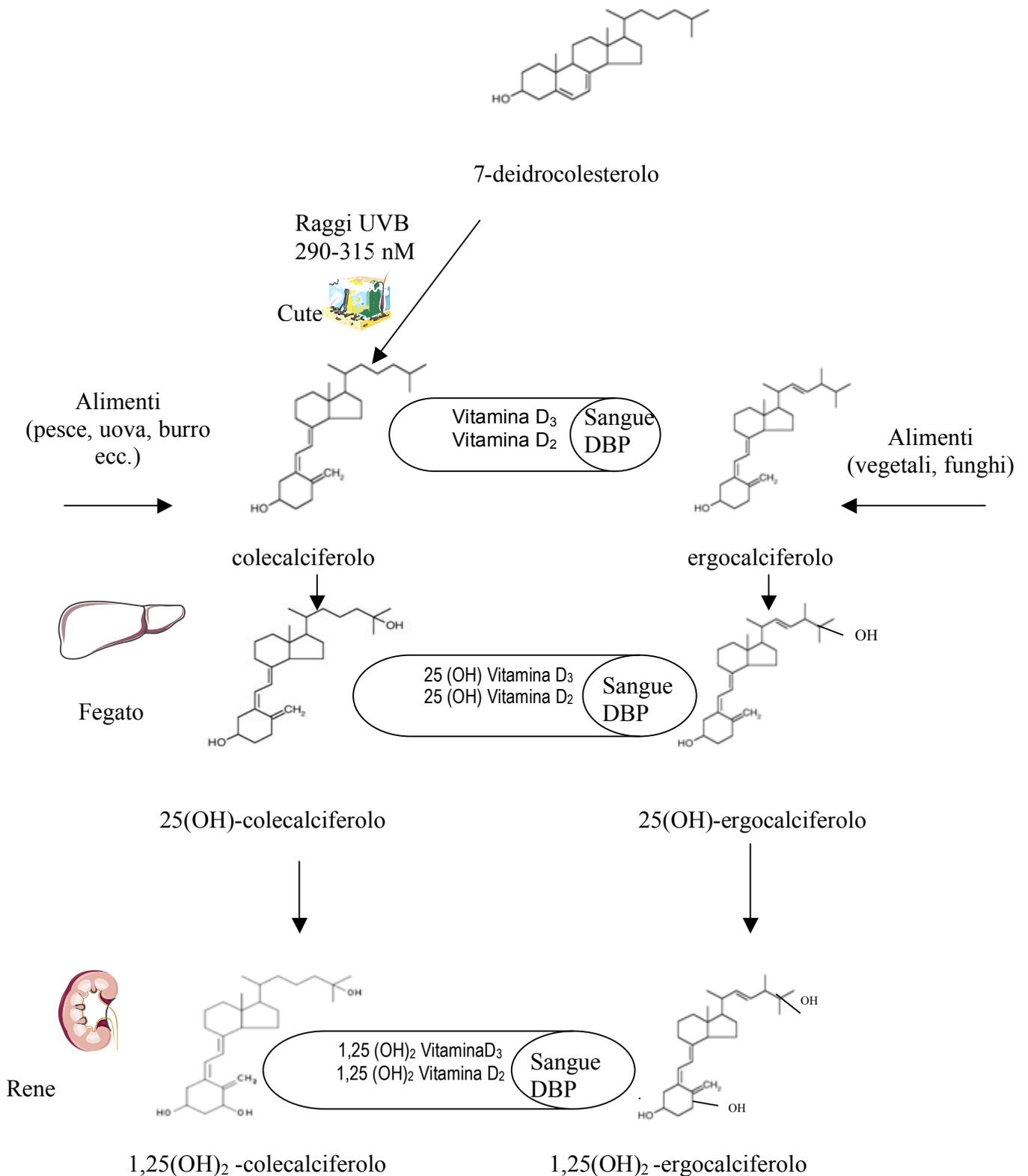


Figura 1.

Sintesi, metabolismo e struttura della vitamina D e dei suoi principali metaboliti (DBP = *Vitamin D-Binding protein*).

Deficit <20 ng/ml	Insufficienza 20-29 ng /ml	Range di riferimento 20-100 ng/ml*	Intossicazione >150 ng/ml
		Range ottimale 20-60 ng/ml	

Figura 2. Definizione di ipovitaminosi D

* Le concentrazioni in ng/ml possono essere convertite in nM/l moltiplicando per un fattore di conversione pari a 2.5