

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XI

Dicembre 2008

numero 10

APPUNTI DI TERAPIA

Prevenzione del rachitismo: ancora sulla vitamina D

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Non è molto (Pediatria per l'ospedale, pagine elettroniche di novembre e dicembre 2007) che abbiamo parlato di vitamina D, ma alcune riflessioni sulla quantità di vitamina da somministrare ogni giorno per la prevenzione del rachitismo con la conseguente variazione della dose, ci obbligano a ritornarci sopra.

Una recentissima revisione del *Committee on Nutrition* riporta infatti la raccomandazione della dose giornaliera di vitamina D da 200 UI (American Academy of Pediatrics 2003, 111:908-910) a 400 UI/die per lattanti, bambini e adolescenti (Wagner CL, Greer FR and the Section on breastfeeding and *Committee on Nutrition (American Academy of Pediatrics)*. *Pediatrics* 2008, 122:1142-52; fascicolo di novembre 2008).

Il **rachitismo** è un esempio di estrema deficienza di vitamina D: esso ha una massima incidenza fra i 3 e i 18 mesi di età.

Come si sa, uno stato di deficienza dev'essere già presente, prima che si manifestino i segni clinici del rachitismo, per cui la mancanza di vitamina D si può presentare anche con convulsioni ipocalcemiche, insufficiente crescita, letargia, irritabilità e predisposizione alle infezioni delle vie aeree. Quest'ultimo rischio è legato all'effetto della vitamina D sulle difese immunologiche, cellulari e umorali (una trattazione esauriente sulle conseguenze cliniche del deficit di vitamina D lo si ritrova su *Pediatrics*, 2008, 122:398-417 a cura dell'*Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, proprio perché il prodotto finale del metabolismo della vitamina D (1,25-OH₂-D ovvero 1,25 diidrossi colecalciferolo) è considerarsi un ormone e non una vitamina).

Come è ormai ben noto, vi sono due forme di **vitamina D**:

- La vitamina D₂ (ergocalciferolo, sintetizzata dalle piante)
- La vitamina D₃ (colecalciferolo, sintetizzata dai mammiferi).

La principale sorgente di vitamina per gli umani è la vitamina D₃, successiva all'azione sulla cute dei raggi ultravioletti da 290 a 315 nm, che convertono il 7-deidrocolesterolo in provitamina D₃. Mediante la temperatura della cute, la provitamina D₃ si trasforma in vitamina D₃ che, tramite un carrier trasportatore giunge al fegato, dove viene convertita in 25-idrossi-vitamina D (25-OH-D) per azione di una 25-idrossilasi. La vitamina 25-OH-D è l'**indicatore nutrizionale** della vitamina D: essa è sottoposta a una nuova idrossilazione nel rene e in altri tessuti, per cui si forma la 1,25-diidrossi-vitamina D (1,25-OH₂-D), l'ormone finale attivo suol metabolismo del calcio.

La vitamina D è infatti un preormone dal quale derivano metaboliti attivi (25-OH-D e 1,25-OH₂-D), interessati alla maggioranza dei processi metabolici, legati all'integrità dell'osso e dell'omeostasi calcica.

E' importante notare che la misurazione del 1,25-OH₂-D, invece del 25-OH-D, per valutare lo stato della vitamina D, può portare a erronee conclusioni, perché la concentrazione di 1,25-OH₂-D può essere normale o anche elevata in corso di deficienza di vitamina D, come risultato di un iperparatroidismo secondario che accelera la sintesi di questa vitamina/ormone a livello renale. La prevenzione della deficienza di vitamina D e la somministrazione di un adeguato introito di vitamina D e di calcio nell'infanzia può ridurre il rischio di osteoporosi, come quello di altri processi patologici di lunga durata, che si associato a stati di deficienza di vitamina D negli adulti.

La presenza di vitamina D naturale nei cibi è limitata: significative quantità sono presenti solo nel grasso dei pesci e in alcuni olii di pesce, nel fegato e nel grasso di alcuni mammiferi acquatici, nel torlo d'uovo dei polli, alimentati con vitamina D. Negli adulti vi sono numerose prove che la vitamina D giochi un ruolo vitale nel mantenere l'immunità innata: essa è implicata nella prevenzione di alcuni stati di malattia, incluse le infezioni, le malattie autoimmunitarie (sclerosi multipla e artrite reumatoide), alcune forme di cancro (seno, ovaie, colonretto, prostata) e diabete mellito tipo 2. Studi retrospettivi hanno dimostrato che supplementi di vitamina D nell'infanzia e nella fanciullezza possono ridurre l'incidenza del diabete mellito tipo 1.

Tabella 1. Stadi della deficienza della vitamina D e manifestazioni cliniche

Stadi della deficienza di vitamina D

Stadio I	Abbassamento dei livelli di 25-OH-D con ipocalcemia e livelli normali di fosforemia
Stadio II	I livelli di 25-OH-D continuano ad abbassarsi, il paratormone agisce per mantenere a livelli normali il calcio ematico attraverso la demineralizzazione delle ossa; il paziente rimane eucalcemico e ipofosfatemico e ha un lieve aumento dei livelli della fosfatasi alcalina di origine scheletrica.

Stadio III	Forte deficienza di 25-OH-D con ipocalcemia, ipofosfemia e aumento della fosfatasi alcalina scheletrica; le ossa presentano segni di demineralizzazione
Segni clinici della deficienza di vitamina D	
• L'assorbimento di calcio contenuto negli alimenti, a livello intestinale, diminuisce dal 30-40% al 10-15% quando è presente una deficienza di vitamina D • Basse concentrazioni di 25-OH-D determinano liberazione di paratormone nei lattanti, nei bambini e negli adolescenti in relazione inversa: questa caratteristica manca o è meno evidente nei lattanti più piccoli; l'aumento del paratormone determina la mobilitazione del calcio dalle ossa, con riduzione della massa ossea; con il diminuire della massa ossea aumenta il rischio di fratture.	
• Rachitismo: ingrandimento del cranio, delle estremità delle ossa lunghe e delle giunzioni condro-costali; curvatura della colonna vertebrale e dei femori; stanchezza muscolare generalizzata • Osteomalacia e osteopenia (nell'adolescente e nell'adulto) • Funzione immunitaria alterata con aumento della suscettibilità alle infezioni acute e ad altri stati di malattia a lenta evoluzione (<i>vedi sotto</i>)	
Potenziati processi di malattia latenti, associati con deficienza di vitamina D	
• Disfunzione del sistema immune innato in corso di deficienza di vitamina D • Le azioni immunomodulatorie possono includere : • potente stimolazione del sistema immune innato agendo sui toll-like recettori dei monociti e dei macrofagi • ridotta soglia per malattie a lunga latenza, come il cancro (inclusa la leucemia e i cancri del colon, della prostata e del seno), psoriasi, diabete mellito e malattie autoimmunitarie (come sclerosi multipla, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico).	

INTROITI GIORNALIERI DI VITAMINA D, RACCOMANDATI PER LATTANTI E BAMBINI

Nel 1997 l'Accademia Americana di Pediatria (AAP) raccomandò un introito giornaliero di 200 UI per prevenire una deficienza nei lattanti, nei bambini e negli adolescenti normali. Diverse Società Internazionali hanno ritenuto che con almeno 200 UI di vitamina D si prevenivano i segni fisici della deficienza di vitamina D e si manteneva la concentrazione di 25-OH-D a livello o al di sopra di 25,5 nmol/L (11 ng/ml). Queste raccomandazioni sono state fatte nonostante che da oltre 50 anni le esperienze cliniche avessero dimostrato che 400 UI di vitamina D (corrispondenti a un cucchiaino di olio di fegato di merluzzo) non soltanto prevenivano il rachitismo, ma lo trattavano. Tuttavia, specialmente sulla base di nuove informazioni in adulti, vi è stato successivamente un crescente convincimento che la dose giornaliera a 200 UI non è sufficiente anche per i lattanti e per i bambini.

Queste nuove informazioni hanno definito nell'adulto una deficienza di vitamina D come una concentrazione inferiore a 50 nmol/L e definiscono una normale concentrazione di vitamina D come una concentrazione di 25-OH-D da 50 a 80 nmol/L. Ancora un'analoga definizione dell'insufficienza di vitamina D non è stata trovata per i lattanti e per i bambini. Tuttavia sappiamo che 200 UI/die di vitamina D non mantengono le concentrazioni di 25-OH-D a livelli superiori alle 50 nmol/L nei lattanti, cioè a un livello già considerato sufficiente negli adulti. D'altra parte si sa che 400 UI/die di vitamina D mantengono nel siero concentrazioni superiori alle 50 nmol/L nei lattanti, esclusivamente alimentati al seno. Infine

va ricordato che le preparazioni in commercio di vitamina D sono adatte alla somministrazione di 400 UI/die e non di 200 UI, sia in gocce che in altre tipi di somministrazione.

ESPOSIZIONE ALLA LUCE DEL SOLE E VITAMINA D

L'esposizione dell'intero corpo di un adulto con pigmentazione leggera della cute, nei mesi estivi, per 10-15 minuti, può indurre la sintesi di 10.000-20.000 UI di vitamina D₃ nelle 24 ore. Individui con pigmentazione più intensa richiedono da 5 a 10 volte più tempo di esposizione per avere quantità simili di vitamina D₃. Vanno considerati inoltre altri fattori oltre alla pigmentazione della cute e al tempo di esposizione, come la massa corporea, il grado di latitudine, la stagione, la quantità di nuvole, il grado di inquinazione dell'aria, la quantità di cute esposta e l'estensione della protezione verso i raggi UV, inclusi i vestiti e le creme protettive.

La molteplicità di questi fattori rende difficile definire il grado e la durata dell'esposizione nel singolo caso; non va dimenticato poi che esiste una vasta campagna di salute pubblica che richiama la popolazione a temere le lunghe esposizioni al sole, specialmente nei primi anni di vita, per timore dei melanomi. In generale viene consigliato di non esporre ai raggi del sole diretti i lattanti di età inferiore ai 6 mesi.

Alla luce di tutto questo sembra assolutamente necessaria la somministrazione di supplementi di vitamina D nel lattante, nel bambino e nell'adolescente.

GRAVIDANZA, VITAMINA D E FETO

La concentrazione di vitamina D nella madre determina direttamente lo stato della vitamina D del feto e del neonato. Senza apporti esterni di vitamina D e senza esposizione al sole, insorge spesso nella madre una deficienza di vitamina D.

La somministrazione alle donne in gravidanza di 1.000 UI/die di vitamina D determina un aumento di 12,5-15 nmol/L della concentrazione di 25-OH-D circolante sia nella madre, che nel sangue del cordone.

La concentrazione di 25-OH-D nella madre va da 25 nmol/l, come base, a $65 \pm 17,5$ nmol/L a 230 giorni di gestazione, in donne che avevano ricevuto 1.000 UI/die nell'ultimo trimestre. In confronto la concentrazione fu di $32,5 \pm 20$ nmol/L nel gruppo di donne che non avevano ricevuto il supplemento.

Ne deriva che una donna in stato di gravidanza deve ricevere 1.000 UI/die di vitamina D per avere una concentrazione superiore a 50 nmol/D di 25-OH-D. Le donne che hanno una pelle pigmentata hanno bisogno di dosi più elevate sia in gravidanza che nell'allattamento.

Una donna che fosse deficiente di vitamina dà alla luce un neonato che a sua volta è deficiente.

SUPPLEMENTAZIONE DI VITAMINA D ALLA MADRE CHE ALLATTA

Il contenuto di vitamina D del latte umano è in relazione allo stato della vitamina D della nutrice. In una donna che allatta, sono necessarie 400 UI/die di vitamina D: in tal modo la quantità di vitamina D nel suo latte varia da <25 a 78 UI/L.

I lattanti che sono alimentati esclusivamente al seno, ma non ricevono supplementi di vitamina D e un'adeguata esposizione al sole, sono ad aumentato rischio di sviluppare deficienza di vitamina D e/o rachitismo. I lattanti con la cute pigmentata sono a maggior rischio.

Un aumento nella quantità data alla madre (fino a 1.000 e 2.000 UI/die) ha scarso effetto sulla concentrazione di vitamina D nel latte del seno, tuttavia con 6.400 UI al giorno alla madre, la concentrazione nel latte aumentò fino a 873 UI/L, senza segni di tossicità per la madre. Con 400 UI al giorno nel lattante sono stati raggiunti livelli di 25-OH-D (da 35 a 107 nmol/l).

Nonostante tutto questo è evidente che la migliore via per raggiungere livelli sufficienti di 25-OH-D nel lattante è quella di somministrare un supplemento di vitamina D al lattante stesso.

SUPPLEMENTO DI VITAMINA D AL LATTANTE, ALLATTATO AL SENO MATERNO

Per tutto quello che è stato detto fino a ora, anche il lattante, allattato al seno materno, deve ricevere un supplemento di vitamina D di 400 UI/die, fin dai primi giorni di vita.

E' stato visto in numerosi studi che lattanti al seno, che non ricevono supplementi di vitamina D, hanno livelli di 25-OH-D inferiori a 37 nmol/L: il 23% di questi li ha inferiori a 27 nmol/L.

La nascita nei mesi di autunno inoltrato-inverno rende ancora più forti queste raccomandazioni.

SUPPLEMENTI DI VITAMINA D NEI LATTANTI ALIMENTATI CON FORMULA

Nei latti in polvere sono aggiunti due tipi di vitamine:

- vitamina D2 (ergocalciferolo)
- vitamina D3 (colecalfiferolo)

E' stato visto che la vitamina D3 è più efficace nel raggiungere le concentrazioni di 25-OH-D in situazioni fisiologiche. La maggior parte delle formule fortificate contengono D3 anche in Italia. Il contenuto di vitamina D dei latti delle formule è di circa 400 UI per litro, cioè è presente la quantità necessaria per coprire il fabbisogno. Il pediatra deve conoscere, nel latte in polvere che usa prescrivere, quale sia la quantità di vitamina D per litro, dopo la ricostituzione con acqua. Se il lattante prende circa un litro di latte al giorno, può non essere somministrato il supplemento di vitamina D.

I lattanti che assumono un'alimentazione mista, debbono comunque prendere il supplemento di 400 UI/die. Ugualmente per bambini che, come succede nei primi mesi, assumono meno di 1 litro di latte, è sempre bene somministrare il supplemento di 400 UI al giorno.

I SUPPLEMENTI DI VITAMINA D

In Italia esiste una sola preparazione di vitamina D, non associata ad altre vitamine: Dibase 10.000 UI/ml, gocce orali: una goccia contiene 250 UI di vitamina D3 (se diamo due gocce, somministriamo 500 UI al giorno, 100 UI di più del supplemento che abbiamo deciso di dare; inoltre introdurre in una famiglia un farmaco così concentrato presenta dei rischi).

I pediatri italiani si rivolgono costantemente ai polivitamini che contengono quantità ridotte di vitamina D: il pediatra adatterà il numero delle gocce al raggiungimento della dose di 400 UI/die. Le altre vitamine si adatteranno a questo minimo comune denominatore. Assolutamente non è il caso in nessun lattante di somministrare una preparazione contenente il 25-OH-D, perché non esiste nessun lattante che non sia in grado di trasformare la vitamina D nel suo fegato in 25-OH-D, esclusi i rarissimi con un difetto congenito della 25-idrossilasi epatica (nota personale).

SUPPLEMENTI DI VITAMINA D NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE

La mancanza di vitamina D non si milita all'infanzia e alla fanciullezza, ma copre tutto il periodo della crescita accelerata e delle modificazioni fisiologiche. Infatti la deficienza di vitamina D viene a essere riportata nei bambini e negli adolescenti di tutto il mondo.

Recenti studi hanno dimostrato che il 16-54% degli adolescenti ha una concentrazione sierica di 25-OH-D $\leq$ 50 nmol/L. In tutti gli studi è stato osservato che gli adolescenti neri hanno livelli di 25-OH-D più bassi dei soggetti non neri.

Le basse concentrazioni di 25-OH-D si accompagnano a iperparatiroidismo secondario, che concorre a impoverire le ossa di minerale, specialmente durante il periodo di crescita accelerata; questa condizione porta, a distanza di tempo, a conseguenze importanti. Al contrario ragazze adolescenti con livelli sierici di 25-OH-D $>$ a 40 nmol/l hanno una densità ossea aumentata a carico del radio, dell'ulna e della tibia.

D'altra parte è difficile per un adolescente assumere una dieta che contenga 400 UI di vitamina D, per cui nei bambini e negli adolescenti viene consigliato l'uso di un multivitaminico.

LINEE GUIDA

Per prevenire il rachitismo e la deficienza di vitamina D nei lattanti, nei bambini e negli adolescenti viene raccomandata l'assunzione di 400 UI di vitamina D.

Per soddisfare questa richiesta vengono forniti questi suggerimenti:

- Lattanti allattati al seno totalmente o parzialmente debbono ricevere un supplemento di 400 UI/die di vitamina D, iniziando dai primi giorni di vita. La supplementazione va continuata fino a che il bambino non prende almeno un litro al giorno di latte in polvere, rinforzato di vitamina D o latte intero. Il latte intero non deve essere usato finché non sia stato compiuto il primo anno di vita. Nei bambini che fra i 12 e i 24 mesi siano sovrappeso o obesi o che abbiano una storia familiare di obesità, dislipidemia o malattia cardiovascolare, è appropriato l'uso di latte parzialmente scremato.
- Tutti i lattanti non allattati al seno, come anche i bambini più vecchi che ingeriscano meno di 1 litro di latte in polvere o di latte intero al giorno, debbono ricevere un supplemento di vitamina D di 400 UI/die. Altre fonti di vitamina D, come cibi rinforzati, possono essere incluse nell'alimentazione giornaliera di ogni bambino.
- Gli adolescenti che non assumono 400 UI di vitamina D al giorno attraverso latte fortificato di vitamina D e cibi fortificati di vitamina D, debbono ricevere un supplemento di vitamina D di 400 UI/die.
- Sulla base dei dati disponibili, le concentrazioni sieriche di 25-OH-D nei lattanti e nei bambini debbono essere uguali o superiori a 50 nmol/l (20 ng/ml).
- Bambini con aumentato rischio di deficienza di vitamina D, come quelli con malassorbimento cronico e quelli che prendono farmaci antiepilettici possono continuare a essere vitamina D deficienti, nonostante un introito giornaliero di 400 UI/die. Sono necessarie in questi pazienti dosi più elevate di vitamina D: questa situazione può essere documentata dal dosaggio dei livelli sierici di 25-OH-D e di paratormone e dalla valutazione dello stato di mineralizzazione ossea. Se viene prescritto un supplemento di vitamina D, i livelli di 25-OH-D debbono essere ricontrollati a 3 mesi d'intervallo, finché non siano stati raggiunti valori normali. Il paratormone e la densità ossea vanno controllati ogni 6 mesi, fino alla normalità.
- I pediatri e gli altri professionisti che s'interessano della salute debbono sforzarsi perché siano disponibili i supplementi di vitamina D per tutti i bambini della loro comunità, specialmente per quelli che sono a maggior rischio.