

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XI

Gennaio 2008

numero 1

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Fisiopatologia della vitamina D (terza parte)

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Gli anni passano e le conoscenze sulla vitamina D e sulle sue infinite attività aumentano di continuo. Il rachitismo vitaminico D-deficiente è solo la più appariscente delle manifestazioni: oggi sappiamo che la deficienza di vitamina D nell'adulto può precipitare o aggravare l'osteopenia e l'osteoporosi, tanto da aumentare il rischio di fratture. Ma i rapporti fra vitamina D e difese anti-infettive occupano ormai un spazio notevole nella letteratura medica e pediatrica in senso stretto. Holick MF. ha rivisto del tutto di recente le conseguenze della mancanza di vitamina D in un Medical progress (Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007, 357:266-81). Rivediamo insieme con lui, gli aspetti nuovi di questa vitamina essenziale.

Vai alla Prima Parte

Vai alla Seconda Parte

A chi interessasse questo argomento, ricordo che il fascicolo di dicembre 2007 de *Le Scienze* (in italiano) e il fascicolo di dicembre di *Scientific American* (in lingua inglese) contengono un bellissimo articolo (*John H. White e Luz E. Tavera-Mendoza. La Vitamina del sole*. *Le Scienze*, dicembre 2007, n.472), nel quale sono ripresi molti punti presentati nella precedente trattazione.

CAUSE DI MANCANZA DI VITAMINA D

Le cause di mancanza di vitamina D sono numerose: esse vanno dalla ridotta sintesi a livello della cute e dallo scarso assorbimento della vitamina D alle alterazioni metaboliche ereditarie e alla ridotta capacità di risposta alla vitamina D. Nella tabella 2 sono riportate le cause e gli effetti della deficienza di vitamina D.

Causa	Effetto
Ridotta sintesi cutanea -uso di creme protettive: assorbimento dei raggi ultravioletti (UVB) -pigmento cutaneo: assorbimento dei raggi UVB da parte della melanina -vecchiaia: riduzione del 7-diidrossicolesterolo nella cute -stagione, latitudine e ore del giorno: il numero dei fotoni che raggiungono la terra, dipende dall'angolo zenit del sole: più è obliquo l'angolo e meno fotoni UVB raggiungono la terra -pazienti con trapianti di cute per ustioni: marcata riduzione di 7-diidrossicolesterolo nella cute	-ridotta sintesi di vitamina D3: crema solare 8 riduzione del 92,5%; crema solare 15 del 99% -riduzione della sintesi di vitamina D3 anche del 99% -riduzione della sintesi di vitamina D3 di circa il 75% a 70 anni di età -a 35° di latitudine nord, viene sintetizzata poca o nessuna vitamina D3 da novembre a febbraio -è diminuita la quantità di vitamina D3 prodotta dalla cute
Ridotta biodisponibilità -malassorbimento: ridotto assorbimento di grassi, come nella fibrosi cistica, nella malattia celiaca, nel morbo di Whipple, nella malattia di Crohn, nelle anastomosi chirurgiche, con i medicinali che riducono l'assorbimento del colesterolo, e altre cause -obesità: sequestrazione della vitamina D nel grasso dell'organismo	-modifica la capacità di assorbire la vitamina D -modifica la disponibilità di vitamina D
Aumentato catabolismo -anticonvulsivanti, glicorticoidi, HAART per il trattamento dell'AIDS, farmaci antirigetto	-attivano il metabolismo della 25-idrossivitamina D e dell'1,25-diidrossivitamina D con la trasformazione in acido calcitrico, inattivo
Allattamento al seno -scarso contenuto di vitamina D nel latte di donna	-aumentato rischio di mancanza di vitamina D, per il lattante alimentato esclusivamente al seno
Ridotta sintesi di 25-idrossivitamina D -insufficienza epatica: -alterazione da lieve a moderata -insufficienza del 90% o più	-causa un malassorbimento di vitamina D, ma è possibile sia mantenuta la produzione di 25-idrossivitamina D -incapacità a sintetizzare sufficiente 25-idrossivitamina D
Aumentata perdita urinaria di 25-idrossivitamina D -sindrome nefrosica: perdita di 25-idrossivitamina D, legata alla proteina legante la vitamina D, nelle urine	-determina una sostanziale perdita di 25 idrossivitamina D nelle urine

Ridotta sintesi di 1,25-diidrossivitamina D -malattia cronica del rene: -stadio 2 e 3 (creatinina clearance da 31 a 85 ml/min/1,73 m ²) -l'iperfosfatemia aumenta il fattore 23 della crescita fibroblastica, che diminuisce l'attività della 25-idrossivitamina D-1 α -idrossilasi -stadio 4 e 5 (creatinina clearance < 30 mL/min/1,73 m ²) -incapacità a produrre adeguate quantità di 1-25 diidrossi-vitamina D	-alcuni fattori diminuiscono l'escrezione frazionata di -fosforo e diminuiscono i livelli sierici di 1,25-diidrossivitamina D -determina ipocalcemia, iperparatiroidismo secondario e malattia ossea del rene
Malattie ereditaria - Rachitismo -rachitismo da pseudodeficienza di vitamina D (rachitismo vitamina D-dipendente tipo 1); mutazione del gene (CYP27B1) della 25-idrossivitamina D-1 α -idrossilasi renale -rachitismo vitamina D resistente (rachitismo tipo 2 vitamina D-dipendente): mutazione del gene del recettore della vitamina D -rachitismo tipo 3 vitamina D-dipendente; iperproduzione di proteine leganti l'elemento responsivo dell'ormone -rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante; mutazione del gene per il fattore 23 della crescita fibroblastica, prevenendo o riducendo la sua rottura -rachitismo ipofosfatemico legato al sesso: mutazione del gene PHEX, con congruenti elevati livelli del fattore 23 della crescita fibroblastica e di altre fosfatine	-causa una ridotta o assente sintesi renale di 1,25 diidrossi vitamina D -causa una resistenza parziale o completa all'azione dell'1,25-diidrossivitamina D, in presenza di elevati livelli di 1,25-diidrossivitamina D -previene l'azione dell'1,25-diidrossivitamina D in trascrizione, causando resistenza delle cellule bersaglio ed elevati livelli di 1,25-diidrossivitamina D -causa fosfaturia, diminuito assorbimento intestinale di fosforo, ipofosfemia e ridotta attività renale di 25-idrossivitamina D-1 α -idrossilasi, con un livello basso-normale o basso di 1,25-diidrossivitamina D -causa fosfaturia, diminuito assorbimento intestinale di fosforo, ipofosfemia e ridotta attività renale di 25-idrossivitamina D-1 α -idrossilasi, con un livello basso-normale o basso di 1,25-diidrossivitamina D
Malattie acquisite -osteomalacia indotta da tumore: secrezione tumorale di fattore 23 di crescita fibroblastica e di altre fosfatine -iperparatiroidismo primitivo: aumentano i livelli di paratormone, causando aumentato passaggio di 25-idrossivitamina D a 1,25-diidrossivitamina D -malattie granulomatoze, sarcoidosi, tubercolosi e altre condizioni, inclusi qualche linfoma; conversione nei macrofagi della 25-idrossivitamina D a 1,25-diidrossi vitamina D -ipertiroidismo: aumentato metabolismo della 25-idrossivitamina D	-causa fosfaturia: diminuito assorbimento intestinale di fosforo, ipofosfemia e ridotta attività renale di 25-idrossivitamina D-1 α -idrossilasi, con un livello basso-normale o basso di 1,25-diidrossivitamina D -diminuisce i livelli di 25-idrossivitamina D e aumenta i livelli di 1,25-diidrossivitamina D, che risultato più alti del normale o elevati -diminuiscono i livelli di 25-idrossivitamina D e aumentato i livelli di 1,25-diidrossivitamina D -riduce i livelli di 25-idrossivitamina D

FABBISOGNO DI VITAMINA D E STRATEGIE DI TRATTAMENTO

Come si sa, il fabbisogno di vitamina D è stato diminuito dall'Istituto di Medicina degli Stati Uniti da 400 a 200 UI per i bambini e gli adulti fino a 50 anni di età; da 71 a 70 anni 400 UI al giorno e in adulti di 71 anni di età o più vecchi 600 UI.

Nonostante questi valori, la maggior parte degli esperti è d'accordo che, senza un'adeguata esposizione al sole, bambini e adulti necessitano di 800-1000 UI al giorno.

I bambini con deficienza di vitamina D debbono essere trattati per prevenire il rachitismo. Poiché la vitamina D₂ è efficace, in modo corrispondente al 30% della vitamina D₃, nel mantenere i livelli sierici di 25-idrossivitamina D, è necessario somministrare 3 volte di più di vitamina D₂ per mantenere livelli sufficienti. Un metodo utile per correggere le deficienze di vitamina D è quello di dare al paziente una capsula di 50.000 UI di vitamina D₂ una volta alla settimana per 8 settimane, seguite da una dose di 50.000 UI di vitamina ogni 2-4 settimane, successivamente. Alternativamente, può essere usata una dose di 1.000 o di 3.000 UI di vitamina D₂ al giorno. Un'altra strategia è quella di dare 100.000 UI di vitamina D₃ ogni 3 mesi per avere livelli di 25-idrossivitamina D di 20 ng/mL o più alti, in modo tale da ridurre il rischio di fratture.

LATTANTI ALIMENTATI AL SENO

Il latte umano contiene poca vitamina D (circa 20 UI per litro); donne vitamina D-deficienti forniscono meno vitamina D ai loro figli. A donne che allattano, la somministrazione di 4.000 UI di vitamina D₃ al giorno non solo porta a un aumento dei livelli di 25-idrossivitamina D a 30 ng/mL, ma è anche capace di trasferire abbastanza vitamina D₃ nel latte del loro seno per soddisfare le richieste del lattante.

PAZIENTI CON MALATTIA CRONICA RENALE

In pazienti, a qualsiasi stadio di malattia cronica del rene, la 25-idrossivitamina D deve essere misurata annualmente, per mantenere i livelli a 30 ng/mL o più alti. Secondo un concetto sbagliato i pazienti che assumono un analogo attivo della vitamina D, hanno una quantità sufficiente di vitamina D: questo non è vero. Bisogna ricordare che i livelli di 25-idrossivitamina D sono inversamente associati con i livelli di ormone paratiroideo, indipendentemente dal grado di insufficienza renale. La ghiandola paratiroidea converte la 25-idrossivitamina D in 1,25-diidrossivitamina D, che direttamente riduce l'espressione dell'ormone paratiroideo.

Causa della deficienza	Misure preventive e di mantenimento per evitare la deficienza	Trattamento della deficienza
Bambini		
-Alimentazione al seno senza supplementi di vitamina D, fino a un anno di età	-400 UI di vitamina D3 al giorno, giudiziosa esposizione al sole; 1.000-2.000 UI al giorno sono sicure. Il fabbisogno è di 400-1.000 UI al giorno di vitamina D3	-200.000 UI di vitamina D3 ogni 3 mesi; 600.000 UI di vitamina D per IM ogni 12 settimane. 1.000-2.000 UI di vitamina D2 o di vitamina D3 al giorno con supplemento di calcio
-Inadeguata esposizione al sole o cute nera da 1 a 18 anni	-400 UI di vitamina D3 al giorno, giudiziosa esposizione al sole; 1.000-2.000 UI al giorno sono sicure. Il fabbisogno è di 400-1.000 UI al giorno di vitamina D3	-50.000 UI di vitamina D2 ogni settimana per 8 settimane***
Adulti		
-inadeguata esposizione al sole, ridotto 7-diidrocolesterolo nella cute per l'invecchiamento (> 50 a.)	-800-1.000 UI di vitamina D3 al giorno. 50.000 UI di vitamina D2 ogni 2 settimane od ogni mese, adeguata esposizione al sole; l'uso di 10.000 UI al giorno di vitamina D3 è sicura per 5 mesi. Dose di mantenimento 50.000 UI ogni 2 settimane od ogni mese***	-50.000 UI di vitamina D2 ogni settimana per 8 settimane; da ripetere per altre 8 settimane se il livello di 25-idrossivitamina D è < 30 ng***
-gravidanza o allattamento (fetale utilizzazione, inadeguata esposizione al sole o inadeguata supplementazione)	-800-1.000 UI di vitamina D3 al giorno. 50.000 UI ogni 2 settimane; 4.000 UI di vitamina D3 al giorno sono sicure per 5 mesi. La dose di mantenimento è di 50.000 UI di vitamina D2 ogni settimana	-50.000 UI di vitamina D2 ogni settimana per 8 settimane; da ripetere per altre 8 settimane se il livello di 25-idrossivitamina D è < 30 ng***
-sindromi da malassorbimento (malassorbimento di vitamina D, inadeguata esposizione al sole o inadeguata supplementazione)	-adeguata esposizione al sole o ai raggi ultravioletti. 50.000 UI di vitamina D2 ogni giorno, o a giorni alterni, o ogni settimana **. 10.000 UI di vitamina D3 al giorno è sicura per 5 mesi. Dose di mantenimento di 50.000 UI di vitamina D2 ogni settimana.	-irradiazione con raggi ultravioletti; 50.000 UI di vitamina D2 ogni giorno o a giorni alterni***
-farmaci che attivano gli steroidi o i recettori xenobiotici e farmaci usati nel trapianto	-50.000 UI di vitamina D2 ogni giorno o a giorni alterni; la dose di mantenimento è di 50.000 UI di vitamina D2 ogni 1, 2 e 4 settimane	-50.000 UI di vitamina D2 ogni due settimane per 8-10 settimane, o ogni settimana se il livello di 25-idrossivitamina D è < 30 ng***
-obesità	-1.000-2.000 UI al giorno, 50.000 UI di vitamina D2 ogni 1-2 settimane; dose di mantenimento di 50.000 UI di vitamina D2 ogni 1, 2 o 4 settimane	-50.000 UI di vitamina D2 ogni settimana per 8-12 settimane, ripetute per altre 8-12 settimane se la 25-idrossivitamina D è <30 ng/ml***
-sindrome nefrosica	-1.000-2.000 UI al giorno, 50.000 UI di vitamina D2 ogni 1-2 settimane; dose di mantenimento di 50.000 UI di vitamina D2 ogni 2 o 4*** settimane	-50.000 UI di vitamina D2 due volte la settimana per 8-12 settimane, ripetere per altre 8-12 settimane se la 25-idrossivitamina D è <30 ng/ml***

-malattia renale cronica****; -stadio 2 e 3 -stadio 4 e 5	-controllo della fosforemia; 1.000 UI di vitamina D3 al giorno. 50.000 UI di vitamina D2 ogni 2 settimane. Dosi di mantenimento di 50.000 UI di vitamina D2 ogni 2 o 4 settimane; -1.000 UI di vitamina D3 al giorno. 50.000 UI di vitamina D2 ogni 2 settimane. Necessità di trattare con 1,25-diidrossivitamina D3 o analogo attivo	-50.000 UI di vitamina D2 ogni settimana per 8-12 settimane, ripetute per altre 8-12 settimane se la 25-idrossivitamina D è <30 ng/ml**** -0,25-1 µg di 1,25-diidrossivitamina D3 (calcitriolo) per bocca due volte al giorno ovvero 1-2 µg di paricalcetriolo EV ogni 3 giorni. 0,04-0,1 µg/kg per EV a giorni alterni all'inizio, per aumentare a 0,24 µg/kg. 2-4 µg per bocca tre volte alla settimana o doxecaliferolo 10-20 µg per bocca 3 volte alla settimana o 2-6 µg EV tre volte alla settimana.
-iperparatiroidismo primitivo o terziario	-800-1.000 UI di vitamina D3 al giorno. 50.000 UI di vitamina D2 ogni 2 settimane (i livelli della calcemia non aumentano). Dose di mantenimento di 50.000 UI di vitamina D2 ogni 2 o 4 settimane	-50.000 UI di vitamina D2 ogni settimana per 8 settimane, ripetute per altre 8 settimane se la 25-idrossivitamina D è <30 ng/ml
-malattie granulomatoze e alcuni linfomi	-400 UI di vitamina D3 al giorno; dose di mantenimento di 50.000 UI di vitamina D2 al mese ***	-50.000 UI di vitamina D2 ogni settimana per 4 settimane, ovvero ogni 2-4 settimane. Necessità di tenere la 25-idrossivitamina D fra 20 e 30 nm/ml. Livelli superiori a 30 ng/ml possono accompagnarsi a ipercalcemia e ipercalcemia
EV = per via endovenosa *Queste raccomandazioni sono state compilate sulla letteratura pubblicata e sull'esperienza personale dell'autore. ** Per i meccanismi specifici di deficienza, vedi la tabella 2 ****Lo scopo è di arrivare alla concentrazione di 30-60 ng/ml. *****Negli stadi 2 e 3 della malattia renale cronica, la filtrazione glomerulare è di 31-89 ml/min/1,73 m2. Negli stadi 4 e 5 la valutazione della filtrazione glomerulare è < 30 mL/min/1,73 m2.		

MALASSORBIMENTO E FARMACI

Richiedono più alte dosi di vitamina D i pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata o con sindromi intestinali con malassorbimento di grassi, ma anche pazienti che prendono farmaci antiepilettici, glicorticoidi o altri farmaci che attivano i recettori degli steroidi e degli xenobiotici (sostanze estranee all'organismo) (vedi Tabella 3). L'esposizione alla luce del sole e alle radiazioni ultraviolette B sono altrettanto efficaci.

LA LUCE DEL SOLE E LE IRRADIAZIONI ARTIFICIALI ULTRAVIOLETTE B

L'esposizione assennata alla luce del sole fornisce un'adeguata quantità di vitamina D, che è immagazzinata nel grasso dell'organismo, per essere liberata in inverno, quando la vitamina D3 non può essere prodotta. E' spesso adeguata l'esposizione delle braccia e della gambe per 5-30 minuti (a seconda dell'ora della giornata, della stagione, della latitudine e della pigmentazione della cute) fra le 10 del mattino e le 3 del pomeriggio, due volte alla settimana. L'esposizione a una dose minima eritematosa, mentre s'indossa un costume da bagno, è equivalente alla ingestione di circa 20.000 UI di vitamina D2. La cute ha una grande capacità di formare vitamina D3, anche negli anziani, per ridurre il rischio di fratture. I soggetti abbronzati hanno elevati livelli di 25-idrossivitamina D

(circa 45 ng/ml) alla fine dell'inverno e una maggiore densità ossea, in confronto ai soggetti non abbronzati, che hanno livelli di 18 ng/ml. Bisogna fare attenzione a ridurre il rischio di cancri della cute, associati alle radiazioni ultraviolette B.

INTOSSICAZIONE DA VITAMINA D

L'intossicazione da vitamina D è estremamente rara: essa può essere causata dall'inavvertita o intenzionale assunzione di dosi eccessivamente alte di vitamina D. Dosi superiori a 50.000 UI al giorno possono portare a un aumento dei livelli di 25-idrossivitamina D superiore a 150 nm/ml: tali livelli si associano a ipercalcemia e iperfosforemia. Dosi di 10.000 UI di vitamina D3, al giorno per più di 5 mesi non causano tuttavia tossicità. Pazienti con granulomatosi cronica sono più sensibili ai livelli di 25-idrossivitamina D superiori a 30 ng/ml per la produzione da parte dei macrofagi di 1,25-diidrossivitamina D, che causa ipercalcemia e iperfosforemia. In questi pazienti tuttavia i livelli di 25-idrossicitulina D debbono essere mantenuti fra 20 e 30 ng/ml per prevenire la deficienza di vitamina D e l'iperparatiroidismo secondario (vedi Tabella 3).

CONCLUSIONI

La deficienza non riconosciuta di vitamina D non è rara e la 25-idrossivitamina D è il barometro per conoscere lo stato

della vitamina D. La 25-idrossivitamina D è non soltanto un predittore della salute dell'osso, ma è anche un predittore indipendente del rischio di cancro o di altre malattie croniche (per questo particolare aspetta ci sono nella pubblicazione 16 citazioni bibliografiche).

Donne postmenopausa, che aumentano la loro assunzione di vitamina D a 1.100 UI, riducono il rischio relativo di cancro dal 60 al 77%.

Esistono molti metodi per dosare la 25-idrossivitamina D.

Se il soggetto ha ≥ 30 ng/ml, egli ha una quantità sufficiente di vitamina D.

L'1,25-diidrossivitamina D non deve essere più usata per dimostrare una mancanza di vitamina, perché i livelli possono essere normali o anche elevati, come effetto dell'iperparatiroidismo secondario. Poiché il dosaggio della 25-idrossivitamina D è costoso e non sempre disponibile, è necessario fornire ai bambini e agli adulti almeno 800 UI di D3, al vitamina D3, al giorno, per garantire una dose sufficiente di vitamina D, a meno che non ci siano delle circostanze attenuanti (*vedi* Tabella 2).

Molte prove suggeriscono che gli introiti raccomandati, come adeguati (200 UI al giorno), sono oggi da considerare come inadeguati e necessitano di essere aumentati almeno fino a 800 UI di D3, al giorno. A meno che una persona non si alimenti frequentemente con olio di pesce, è molto difficile che introiti le dosi necessarie di vitamina D, sulla base giornaliera delle sole sorgenti dietetiche. Va d'altra parte ricordato che l'eccessiva esposizione alla luce del sole, specialmente fino alla comparsa di ustioni, aumenta il rischio di cancro cutaneo. Perciò l'esposizione alla luce del sole (o l'irradiazione con gli ultravioletti B) deve essere oculata; l'uso di supplementi di vitamina D, è quasi sempre necessario per soddisfare le richieste in vitamina D dell'organismo.