

# VITAMINA D:

## CONFERME E CAMBI DI PROSPETTIVE



di **Valeria Maria Angrisani**,  
dottoressa in farmacia

LA SUPPLEMENTAZIONE DI VITAMINA D È IN QUESTO PERIODO UNO DEI TEMI PIÙ DIBATTUTI DALLA COMUNITÀ SCIENTIFICA, CHE SI CONFRONTA CON ATTUALI RISULTATI DIFFERENTI DAI PREVISTI. FACCIAMO IL PUNTO DELLA SITUAZIONE ATTUALE, ALLA LUCE DELLE ULTIME EVIDENZE SCIENTIFICHE

La vitamina D (vit. D) è il precursore di un ormone steroideo coinvolto in molte e complesse biotrasformazioni. I promettenti risultati di studi preliminari hanno portato negli anni passati la comunità scientifica internazionale ad ipotizzare che questo ormone potesse avere anche un ruolo protettivo sull'insorgenza e prognosi di alcuni tumori, nella prevenzione dell'osteoporosi, cardiopatia ischemica nonché nelle malattie neurodegenerative e declino cognitivo.

La somministrazione di questa vitamina è stata peraltro incoraggiata dalla carenza oggettivamente riscontrata nei pazienti affetti da queste patologie appena citate, aumentando così la sua prescrizione a dismisura.

Attualmente la supplementazione di vit. D è uno dei temi più dibattuti dalla comunità scientifica, che si confronta con attuali risultati differenti dai previsti. Concorrono a creare questa divergenza due fattori importanti: la attuale mancanza di un consenso internazionale unanime su quali concentrazioni plasmatiche siano realmente ottimali e il disegno degli studi condotti, che nella stragrande maggioranza sono di tipo osservazionale. Pertanto popolazioni campione tra loro differenti sono state analizzate per lo più con una metodologia di per sé non sufficientemente attendibile per definire interventi terapeutici su larga scala.

La decisione di intraprendere la terapia integrativa non viene dunque basata su evidenze e parametri univoci, con il risultato che milioni di persone nel mondo potrebbero già avere di per sé una concentrazione di Vit. D sufficiente ad evitare l'assunzione aggiuntiva; ciò riguarderebbe fino al 70-80% della popolazione occidentale che oggi la assume.

Se così fosse, si otterrebbe un forte risparmio anche per la Sanità italiana, considerando che negli ultimi anni, la spesa è cresciuta dai 24 milioni di euro del 2006 a oltre 233,9 milioni nel 2017. Proprio nel 2017, il colecalciferolo, era al 4° posto tra i principi attivi a maggiore spesa, mentre era al 63° posto nel 2012<sup>(2)</sup>.

## **RUOLO DELLA VITAMINA D**

Col nome di vit. D indichiamo vari secosteroidi derivati da un precursore comune, il 7-deidrocolesterolo, che regolano il metabolismo minerale osseo e del calcio.

Esistono due forme di vit. D:

- Vitamina D3 o colecalciferolo: per la maggior parte è biosintetizzata a carico della pelle per azione degli UVB a partire dal 7-deidro-colesterolo; la restante parte si assume con l'alimentazione.

- Vitamina D2 o calciferolo: può essere assunta dall'uomo solo con i vegetali sottoposti all'azione degli UVB a partire dall'ergosterolo.

La biosintesi organica di vit. D è quasi sempre sufficiente a soddisfarne il fabbisogno. Infatti l'apporto di vit. D, in condizioni di normale esposizione alla luce solare, è dovuto per la maggior parte (80-90%) dalla sintesi cutanea di colecalciferolo, mentre la quantità di vit. D (sia colecalciferolo che calciferolo) contenuta negli alimenti (pesce, uova, burro, vegetali, funghi) è pari al 10-20%.

Nell'organismo la vit. D3 è biologicamente inattiva e la sua attivazione avviene per idrossilazione epatica (generando la 25-OH-D3 o calcidiolo) seguita dalla idrossilazione renale, generando la forma attiva di vit. D chiamata 1,25-OH-D3 o calcitriolo, ad opera dell'enzima 1-alfa-idrossilasi. L'attività di questo enzima è incrementata dal paratormone e dall'ipofosforemia, mentre viene diminuita dall'ipercalcemia, dall'iperfosforemia e dalla presenza di elevate concentrazioni di calcitriolo.

Il calcitriolo agisce su:

- Rene: regola l'attività della 1-alfa-idrossilasi;
- Paratiroidi: modula la produzione e la secrezione del paratormone.
- Intestino: promuove l'assorbimento del calcio e fosforo e magnesio, fornendo i substrati per la mineralizzazione del tessuto osseo.
- Osso: agisce assieme al paratormone modulandone il metabolismo.

## FABBISOGNO E STATUS VITAMINICO

La vit. D3 è la forma che comunemente si somministra, mentre il calcitriolo - comunque sempre associato alla vit. D3 - è indicato solo nell'insufficienza renale medio-grave, nel malfassorbimento severo, nell'ipoparatiroidismo. Il calcitriolo ha infatti una breve emivita, non si accumula nell'organismo e richiede il monitoraggio di calcemia e calciuria, perché può causare ipercalcemia.

Il dosaggio della 25-OH-D3 riveste un ruolo essenziale nel monitoraggio dei pazienti con disturbi del metabolismo del calcio associati a rachitismo, ipocalcemia, gravidanza, insufficienza renale e ipoparatiroidismo, ma non come esame di screening in individui non a rischio. Inoltre, se la concentrazione plasmatica della 25-OH-D3 circolante è considerato il parametro per definire lo stato vitaminico, la concentrazione plasmatica 1,25-OH-vitamina D (calcitriolo), non è un parametro altrettanto affidabile viste

le caratteristiche farmacocinetiche di quest'ultima. Nella tab. 1 sono riportati gli intervalli di riferimento secondo le varie società scientifiche, e nella tab. 2 il fabbisogno giornaliero: come si può osservare tali valori stabiliti non coincidono e ciò concorre al bias negli studi condotti sulla popolazione <sup>(1)</sup>.

## LA REVISIONE DEGLI STUDI CLINICI

La metanalisi condotta da Goodwill et al. <sup>(3)</sup>, ha incluso 26 studi osservazionali e 3 studi interventistici presenti in letteratura, confermando una correlazione tra vit. D e performance cognitive. Nella metanalisi si evidenzia, inoltre, una forte correlazione dei livelli della vit. D con la velocità di calcolo mentale, l'abilità visuo-spaziale, così come la memoria. La vit. D, infatti, mostrerebbe un effetto neuroprotettivo, attraverso l'omeostasi del calcio, oltre che il mantenimento dell'integrità della conduzione degli stimoli neuronali ed

Tabella 1

INTERPRETAZIONE dei livelli sierici di vitamina D da parte di società scientifiche e istituti internazionali							
n mol/L	ng/mL	SIOMMMS	ES	NAM/NIH	ASG <sup>1</sup>	SACN	NOS
< 25	< 10	Grave carenza	Carenza	Carenza	Carenza	Carenza	Carenza
25-50	10-20	Carenza	Carenza	Rischio di inadeguatezza <sup>2</sup>	Carenza	Sufficienza <sup>3</sup>	Rischio di inadeguatezza <sup>2</sup>
50-75	20-30	Insufficienza	Insufficienza	Sufficienza	A rischio di carenza	Sufficienza <sup>3</sup>	Sufficienza
75-125	30-50	Concentrazione desiderabile	Concentrazione desiderabile	Sufficienza	Concentrazione minima accettabile	Sufficienza <sup>3</sup>	Sufficienza
125-250	50-100	Possibile insorgenza di eventi avversi	Concentrazione desiderabile	Possibile eccesso di eventi avversi	Possibile insorgenza		
250-375	100-150	Possibile insorgenza di eventi avversi		Possibile eccesso di eventi avversi	Possibile insorgenza		
>375	>150	Intossicazione			Tossicità		

AGS (American Geriatrics Society, USA); ES (Endocrine Society) USA; NAM (National Academy of Medicine - precedentemente nominata "Institute of Medicine" IOM) USA; NIH (National Institute of Health) USA; NOS (National Osteoporosis Society, UK); NP (Non Prevista); PHE (Public Health England, UK); SACN (Scientific Advisory Committee of Nutrition), UK; SIOMMMS (Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo, delle Malattie dello Scheletro; UI (Unità Internazionali).

il suo effetto sull'integrità vascolare, riducendo così i fattori scatenanti la demenza e il declino cognitivo.

Inoltre una review di Iacopetta et al. <sup>(4)</sup> condotta su un totale di 231 articoli a screening provenienti dai database PubMed, EMBASE e PsycINFO, ha identificato 73 pubblicazioni appropriate, i cui risultati indicano che vi sono prove sufficienti per ipotizzare un potenziale ruolo neuroprotettivo per la vit. D, fermo restando che la maggior parte dei dati correnti a favore della vit. D sono basati su studi preclinici e osservazioni. Attualmente non ci sono solide evidenze che consentano di esprimere forti raccomandazioni in materia di benefici terapeutici di vit. D nelle malattie neurodegenerative.

Lo studio VITAL, (doppio cieco, fattoriale 2 x 2, controllato) è il più recente e grande studio sulla vit. D condotto su oltre 25.800 uomini e donne degli Stati Uniti dal 2011 al 2017.

Il trial ha indagato se, integrando quotidianamente la vit. D3 gli e omega -3, si riducesse il rischio di sviluppare neoplasie, malattia cardiaca ed ictus in soggetti in precedenza non colpiti da tali patologie; a seguito di randomizzazione si assumeva vit. D3 (colecalfiferolo 2000 UI/die) associati a omega-3 (EPA e DHA 1 gr/die) oppure di vit. D e placebo, oppure di placebo e omega -3 o di placebo. Gli endpoint primari erano i MACE (un composto di infarto, ictus, mortalità cardiovascolare) e i tumori. Né i MACE, né la comparsa di tumori è risultata ridotta dalla somministrazione di omega-3 e di vit. D <sup>(5)</sup>.

Attualmente più di 200 studi sono in corso sui possibili benefici della vit. D nella prevenzione di molte patologie: finché i risultati non saranno disponibili, rimane valida la raccomandazione di integrare la vit. D unicamente negli stati carenziali. Le conclusioni di una nuova meta-analisi di 81 studi randomizzati controllati pubblicati sulla

Tabella 2

## Dose giornaliera raccomandata (DGR) e dosi consigliate per la supplementazione di vitamina D, in base ai livelli sierici rilevati, secondo le società scientifiche e istituti internazionali

n mol/L	ng/mL	SIOMMMS dose terapeutica <sup>1</sup> dose di mantenimento <sup>2</sup>	ES dose terapeutica <sup>1</sup> dose di mantenimento <sup>2</sup>	NAM/NIH DGR <sup>3</sup>	ASG DGR <sup>3</sup>	SACN PHE DGR <sup>4</sup>	NOS dose terapeutica <sup>1</sup> dose di mantenimento <sup>2</sup>
< 25	< 10	600.000 <sup>6</sup> UI -2.000 UI	400.000 UI- 1500-2000 UI <sup>7,8</sup>	600 UI <sup>9</sup>	4.000 UI <sup>10</sup>	-	300.000 UI -800-2000 UI
25-50	10-20	400.000 <sup>6</sup> UI -1.000 UI	400.000 UI- 1500-2000 UI <sup>7,8</sup>	600 UI <sup>9</sup>	4.000 UI <sup>10</sup>	400 UI <sup>11</sup>	NP - 400 UI <sup>12</sup>
50-75	20-30	100.000 UI -800 UI	NP-1500-2000 UI <sup>7,13,14</sup>	600 UI <sup>9</sup>	4.000 UI <sup>10</sup>	400 UI <sup>11</sup>	NP - 400 UI <sup>12</sup>
75-125	30-50	NP/800 UI <sup>15</sup>	NP-1500-2000 UI <sup>13,14</sup>	600 UI <sup>9</sup>	4.000 UI <sup>10</sup>	400 UI <sup>11</sup>	NP - 400 UI <sup>12</sup>
125-250	50-100	-	NP-1500-2000 UI <sup>13,14</sup>	-	-	-	-
>250	>100	-	-	-	-	-	-

AGS (American Geriatrics Society, USA); ES (Endocrine Society) USA; NAM (National Academy of Medicine - precedentemente nominata "Institute of Medicine" IOM) USA; NIH (National Institute of Health) USA; NOS (National Osteoporosis Society, UK); NP (Non Prevista); PHE (Public Health England, UK); SACN (Scientific Advisory Committee of Nutrition), UK; SIOMMMS (Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo, delle Malattie dello Scheletro; UI (Unità Internazionali).

rivista *The Lancet Diabetes & Endocrinology* <sup>(6)</sup> dimostrano che la supplementazione di vit. D non previene fratture o cadute, nè migliora la densità minerale ossea negli adulti sani, quindi non è utile nella prevenzione dell'osteoporosi, almeno in monoterapia; inoltre lo studio non ha rilevato differenze nell'efficacia delle dosi più elevate rispetto a quelle inferiori di vit. D <sup>(5)</sup>. A conclusioni analoghe giunge anche un'altra metanalisi di 33 studi clinici randomizzati (per un totale 51145 partecipanti) pubblicata su *JAMA* <sup>(7)</sup>, in cui l'uso di supplementi che includevano calcio, vitamina D o entrambi non era associato a una differenza significativa nel rischio, in pazienti sani, di fratture dell'anca rispetto al placebo o nessun trattamento.

Il ruolo della vit. D come fattore protettivo in ambito oncologico è stato indagato da due recenti metanalisi. La più recente <sup>(8)</sup> riguarda studi randomizzati che hanno impiegato dosi maggiori di 1100 U.I./die di vit. D; a tal proposito sono stati inclusi 10 studi (6547 casi, 3-10 anni di follow-up) dove la vit. D ha dimostrato di ridurre significativamente la mortalità totale del cancro, ma non l'incidenza totale del cancro, come osservato elaborando i dati di altri 5 studi (1591 morti, 3-10 anni di follow-up).

Una precedente metanalisi ha vagliato 46155 casi di cancro e 6998 decessi specifici di età compresa tra 37 e 73 anni, con riscontrati livelli di vit. D insufficienti: le concentrazioni plasmatiche 25 (OH) D3 non erano associate ad un aumento del rischio di cancro né alla mortalità per cancro su carcinomi prostatici, polmonari, coloretali e mammari. Complessivamente dunque le ultime metanalisi non dimostrano concretamente il beneficio della vit. D sul cancro <sup>(9)</sup>.

## CONCLUSIONI

Il ricorso alla vit. D a scopo preventivo è avvenuto in vari contesti senza che, ad oggi, sia stato dimostrato che tale integrazione sia realmente in grado di contrastare le patologie che si intendeva prevenire.

D'altro canto occorre tener presente che non è corretto considerare i risultati delle metanalisi come indicazioni da trasferire direttamente nella pratica clinica, in quanto i risultati sono ovviamente influenzati sia dalla qualità degli studi considerati che dai criteri seguiti per la loro selezione. L'indirizzo attuale della comunità scientifica internazionale sembra orientarsi verso la supplementazione con vit. D solo nei soggetti marcatamente carenti e non nella popolazione generale sana, come fosse una "panacea"; inoltre, secondo molti studiosi, la diminuzione di vit. D nel plasma deve essere considerata un marker di malattia e non una causa. Per arrivare dunque a formulare raccomandazioni forti sono perciò necessari sia i risultati delle sperimentazioni in corso, sia ulteriori studi, che attraverso una metodologia uniformata e attendibile possano finalmente fare la dovuta chiarezza su un argomento così tutt'ora ampiamente dibattuto.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Bollettino epidem. naz.* 06.06.18 Somministrazione di vitamina D per la prevenzione dell'osteoporosi: una scelta basata sull'evidenza? G. L. D'Alò, M. Ciabattini<sup>1</sup>, R. Da Cas, G. TraversaDip. di Biomedicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"; C. Naz. Ric. Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, I. Sup.di Sanità, Roma
- 2) Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2017. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2018
- 3) *Goodwill AM*; Szoeko C., A systematic review and meta-analysis of the effect of low vitamin D on cognition. *JAGS.* 2017. 2:1-8.
- 4) Are the protective benefits of vitamin D in neurodegenerative disease dependent on route of administration? A systematic review Krystal Iacopetta Mark R. *Hutchinson nutritional neuroscience* 09.07.2018
- 5) Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer-January, 2019; *VITAL Research Group-N Engl J Med* 2019; 380:23-32
- 6) Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis, *THE LANCET DIABETES ENDOCRINOLOGY* M. J Bolland, PhD e coll October 04, 2018
- 7) *JAMA.* 2017 Dec 26;318(24):2466-2482. Association Between Calcium or Vitamin D Supplement and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Zhao JG, LIU L.
- 8) VITAMIN D SUPPLEMENTS AND TOTAL CANCER INCIDENCE AND MORTALITY: A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. *Ann Oncol.* 2019 Feb 22
- 9) Vitamin D and overall cancer risk and cancer mortality: a Mendelian randomization study. *HUM MOL GENET.* -ONG JS ET AL.-2018 Dec 15;27(24):4315-4322.

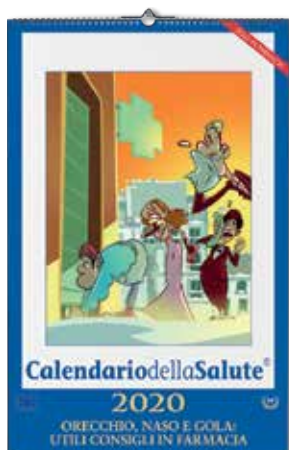


# Calendario della Salute® 2020

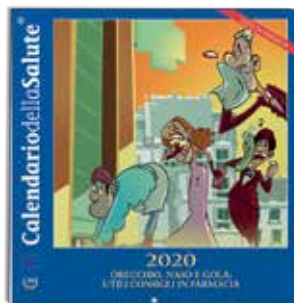
Il nostro calendario è appeso da 34 anni nelle case di tante famiglie italiane.

Siamo stati **i primi** ad avere... in calendario un viaggio lungo 12.410 giorni all'insegna della prevenzione e dell'educazione sanitaria, per sensibilizzare gli utenti delle farmacie alla conoscenza e al rispetto di tutte le regole fondamentali per condurre uno stile di vita sano ed equilibrato. Il nostro vademecum è anche **il più diffuso** a

livello nazionale e, grazie agli approfondimenti mensili dei migliori esperti del settore e a vivaci illustrazioni, ha scandito il tempo di tante famiglie che si sono accostate a tematiche scientifiche complesse con semplicità. Continua anche nel 2020 con il nuovo **Calendario della Salute** il nostro impegno a fianco dei farmacisti, che sono da sempre attenti a tutelare il benessere psicofisico della collettività.



Calendario olandese



Calendario compatto da parete



Calendario da tavolo

## Orecchio, naso e gola: utili consigli in farmacia

Testi a cura del Prof. dott. Massimo Re, Medico Otorinolaringoiatra, Professore Associato Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari Università Politecnica delle Marche-Ancona.

Info e novità su  
[www.calendariodellasalute.it](http://www.calendariodellasalute.it)

In allegato a questa rivista  
il dépliant Offerta

Con il patrocinio di

