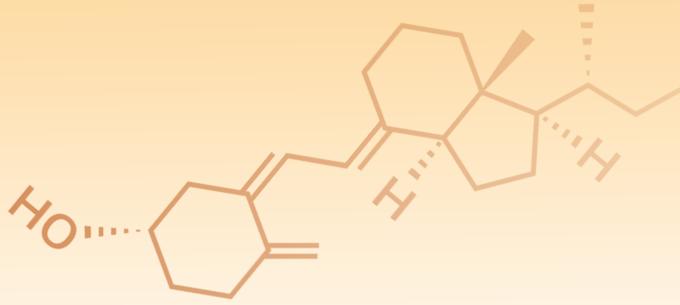


Fisiologia e metabolismo della **vitamina D**



1

Maria A. Giusti

Il termine vitamina D, o calciferolo, si riferisce ad un gruppo di secosteroidi liposolubili (steroidi in cui uno dei legami negli anelli steroidei è aperto). Nell'uomo i composti più importanti di questo gruppo sono la vitamina D3 (o coledalciferolo) e la vitamina D2 (o ergocalciferolo).¹ Quest'ultimo è di origine vegetale; il coledalciferolo, invece, è sintetizzato nell'uomo e negli animali.

La principale fonte di produzione della vitamina D3 o coledalciferolo è la cute, dove il 7-deidro-colesterolo (provitamina D3) viene trasformato, attraverso una reazione non enzimatica, per irradiazione ultravioletta (UVB tra 290 e 320 nanometri), nella pre-vitamina D3. Questa, successivamente, subisce un riarrangiamento temperatura-dipendente che porta alla formazione della vitamina D3. Il coledalciferolo, in piccole quantità, è contenuto anche in alcuni alimenti: il tuorlo d'uovo, i latticini e soprattutto alcuni pesci (salmone, trota, tonno, sgombro, sarde, acciughe e soprattutto il fegato di merluzzo).²

La vitamina D2 o ergocalciferolo è anch'essa prodotta per irradiazione ultravioletta, ma a partire dall'ergosterolo presente nei tessuti vegetali (piante, lieviti e funghi); viene, quindi, assunta dall'uomo attraverso l'ingestione di alcuni alimenti di origine vegetale.³

Si stima che circa l'80% dell'apporto di vitamina D derivi dalla sintesi cutanea di coledalciferolo, mentre la quantità di vitamina D (sia coledalciferolo che ergocalciferolo) contenuta negli alimenti rappresenti circa il 20% e da sola è, quindi, del tutto insufficiente a coprire il fabbisogno giornaliero.⁴

Soltanto l'ergocalciferolo può essere considerato una vitamina in senso stretto; il coledalciferolo, infatti, è da considerare un ormone in quanto può essere sintetizzato dall'organismo e la sua produzione è regolata da fini meccanismi di controllo.

La durata minima dell'esposizione giornaliera necessaria per ottenere un adeguato apporto di vitamina D è difficile da stabilire, dal momento che è influenzata da diverse variabili: la latitudine, la stagione e l'ora del giorno, l'età (a parità di esposizione solare il soggetto anziano ne produce il 30% in meno), la superficie e lo spessore della cute esposta al sole, il tipo di carnagione, l'uso di creme protettive (che riducono del 97% circa la sintesi cutanea di vitamina D).^{5,6} L'esposizione prolungata della cute alla luce solare, comunque, non produce quantità tossiche di vitamina D3 grazie alla fotoconversione della pre-vitamina D3 e della vitamina D3

a metaboliti inattivi. La luce solare, inoltre, induce la produzione di melanina che riduce la sintesi di vitamina D₃ a livello cutaneo.⁷

La vitamina D di origine alimentare è assorbita a livello dell'intestino tenue (duodeno e digiuno) e trasportata dai chilomicroni.¹

Essendo fortemente liposolubile, la vitamina D è depositata quasi totalmente nel tessuto adiposo, da cui viene liberata costantemente in piccole quantità. L'obesità, infatti, è una condizione che influenza notevolmente la concentrazione di vitamina D nell'organismo: non influisce sulla capacità della cute di sintetizzare la vitamina D, ma un eccesso di tessuto adiposo determina un sequestro dell'ormone ed un alterato rilascio dello stesso in circolo.⁸

In circolo, le Vitamine D₂ e D₃ sono trasportate da una specifica α_1 -globulina (*Vitamin D Binding Protein*, DBP) ed in piccola parte dall'albumina.¹

Sia la vitamina D di origine cutanea che quella di origine alimentare sono biologicamente inattive e richiedono due successive idrossilazioni per diventare metaboliti attivi. La prima idrossilazione avviene nel fegato, dove una 25 α -idrossilasi (CYP2R1) catalizza la sintesi di 25-idrossi-vitamina D (25(OH)D, calcidiolo o calcifediolo). La 25(OH)D₂ ha un'emivita più breve della 25(OH)D₃, per cui generalmente si parla soltanto di 25(OH)D₃, genericamente definita 25(OH)D. La 25 α -idrossilasi non è soggetta a regolazione, per cui la quantità di 25(OH)D prodotta nel fegato è strettamente dipendente dalla disponibilità dei precursori.

Il calcidiolo ha un'emivita abbastanza lunga, di circa 2-3 settimane, poiché ha un'elevata affinità di legame per la proteina di trasporto DBP. Per queste sue caratteristiche la 25(OH)D è considerata l'indice più attendibile della quantità di vitamina D presente nell'organismo.^{1, 9, 10}

La seconda idrossilazione della vitamina D avviene, invece, a livello del tubulo prossimale del rene, ad opera della 1 α -idrossilasi (CYP27B1), con la produzione del metabolita attivo 1-25-diidrossi-vitamina D (1-25(OH)₂D o calcitriolo), la cui emivita è molto più breve, di circa 4-6 ore. Sempre a livello renale vi è anche la 24 α -idrossilasi (CYP24A1) che porta alla produzione del metabolita inattivo 24-25-diidrossi-vitamina D (24-25(OH)₂D).¹¹

La sintesi di 1-25(OH)₂D è la tappa limitante del processo di attivazione della vitamina D ed è strettamente regolata. L'attività della 1 α -idrossilasi dipende dalla disponibilità del substrato 25(OH)D e dai seguenti fattori:

- calcitriolo (1-25(OH)₂D)
- paratormone (PTH)
- calcemia e fosforemia
- *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF23).

Il calcitriolo regola il metabolismo della vitamina D attraverso un meccanismo di feedback negativo, stimolando la produzione dell'enzima 24 α -idrossilasi, che induce la formazione di metaboliti inattivi, ed inibisce l'enzima 1 α -idrossilasi.

L'aumento dei livelli di PTH (solitamente per la presenza di ipocalcemia) e l'ipofosfatemia stimolano l'enzima 1 α -idrossilasi, inibiscono l'enzima 24 α -idrossilasi ed aumentano la produzione di 1-25(OH)₂D. Quest'ultimo, a sua volta, inibisce la sintesi e la secrezione di PTH.¹²

L'FGF23 è prodotto dagli osteoblasti e dagli osteociti in risposta ad elevati livelli di calcio e di fosforo. L'FGF23 inibisce la produzione renale del calcitriolo riducendo l'attività della 1α -idrossilasi nel tubulo prossimale renale ed aumentando contemporaneamente l'espressione della 24α -idrossilasi e la produzione di $24\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}$.¹³

Le funzioni della vitamina D sono mediate, a livello dei tessuti bersaglio, da una specifica proteina nucleare che presenta delle omologie con i recettori nucleari per gli ormoni tiroidei e steroidei (recettore della vitamina D, VDR). Il VDR forma un complesso eterodimerico con il recettore dell'acido retinoico (*Retinoid-X Receptor*, RXR), si lega agli elementi di risposta alla vitamina D presenti sul DNA (VDRE) ed interagisce con i fattori di trascrizione avviando la via genomica. Il legame della vitamina D al recettore VDR induce anche una via non genomica. L'affinità del recettore della vitamina D per l' $1\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}$ è mille volte maggiore rispetto a quella per la $25(\text{OH})\text{D}$.^{1, 14}

Mutazioni inattivanti a carico del gene che codifica per il VDR sono responsabili del rachitismo ereditario vitamina D resistente (*Hereditary Vitamin D-Resistant Rickets*, HVDRR); trattasi di una rara malattia genetica autosomica recessiva caratterizzata da ipocalcemia, iperparatiroidismo, insorgenza precoce di rachitismo ed alopecia.¹⁵

Del VDR esistono molti polimorfismi. Sono stati condotti diversi studi di popolazione per capire il loro ruolo in patologie renali, tumorali e nel diabete ma il loro significato non è chiaro.¹⁶

Il principale organo bersaglio della vitamina D è l'intestino (in particolare il duodeno), dove il calcitriolo promuove l'assorbimento di calcio e fosforo. L'assorbimento del calcio si realizza attraverso due proteine di trasporto: TRPV6 (un canale del calcio di membrana) e la calbindina (una proteina che lega il calcio), la cui sintesi è stimolata dal calcitriolo stesso. Queste proteine espresse sull'orletto a spazzola delle cellule dell'epitelio intestinale permettono il trasporto attivo dello ione dal lume intestinale al citoplasma cellulare. Il calcitriolo facilita anche l'assorbimento passivo del calcio, aumentando la permeabilità delle *tight junctions* intercellulari.

La vitamina D esercita anche un'azione diretta sull'osso, ed in particolare sugli osteoblasti, mediata dal legame dell' $1\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}$ al VDR espresso sugli osteoblasti; tale legame, in presenza di ipocalcemia, stimola l'espressione di RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand*), che, legandosi al RANK, espresso sugli osteoclasti, induce l'osteoclastogenesi e l'attivazione osteoclastica e, quindi, il riassorbimento osseo, utile nel mantenimento di un'adeguata omeostasi del calcio plasmatico. In presenza di normali livelli sierici di calcio, invece, il calcitriolo sembra indurre la neoformazione ossea, stimolando gli osteoblasti a produrre l'osteoprotegerina, molecola che impedisce il legame RANK/RANKL e, quindi, l'attivazione osteoclastica.

A livello renale, il calcitriolo inibisce l'enzima 1α -idrossilasi nel tubulo prossimale, promuove la sintesi renale di calbindina e, inoltre, potenzia l'azione del PTH sul rene stimolando la trascrizione del suo recettore. Attraverso un meccanismo attivo transcellulare in cui è coinvolta la calbindina, il calcitriolo stimola il riassorbimento di calcio nel tubulo distale insieme al PTH. A livello del tubulo prossimale il riassorbimento del calcio è passivo.

A livello delle paratiroidi, come espresso sopra, il calcitriolo inibisce, con un meccanismo di feedback, la sintesi e la secrezione di PTH.¹⁷ La **figura 1.1** sintetizza la fisiologia della vitamina D.

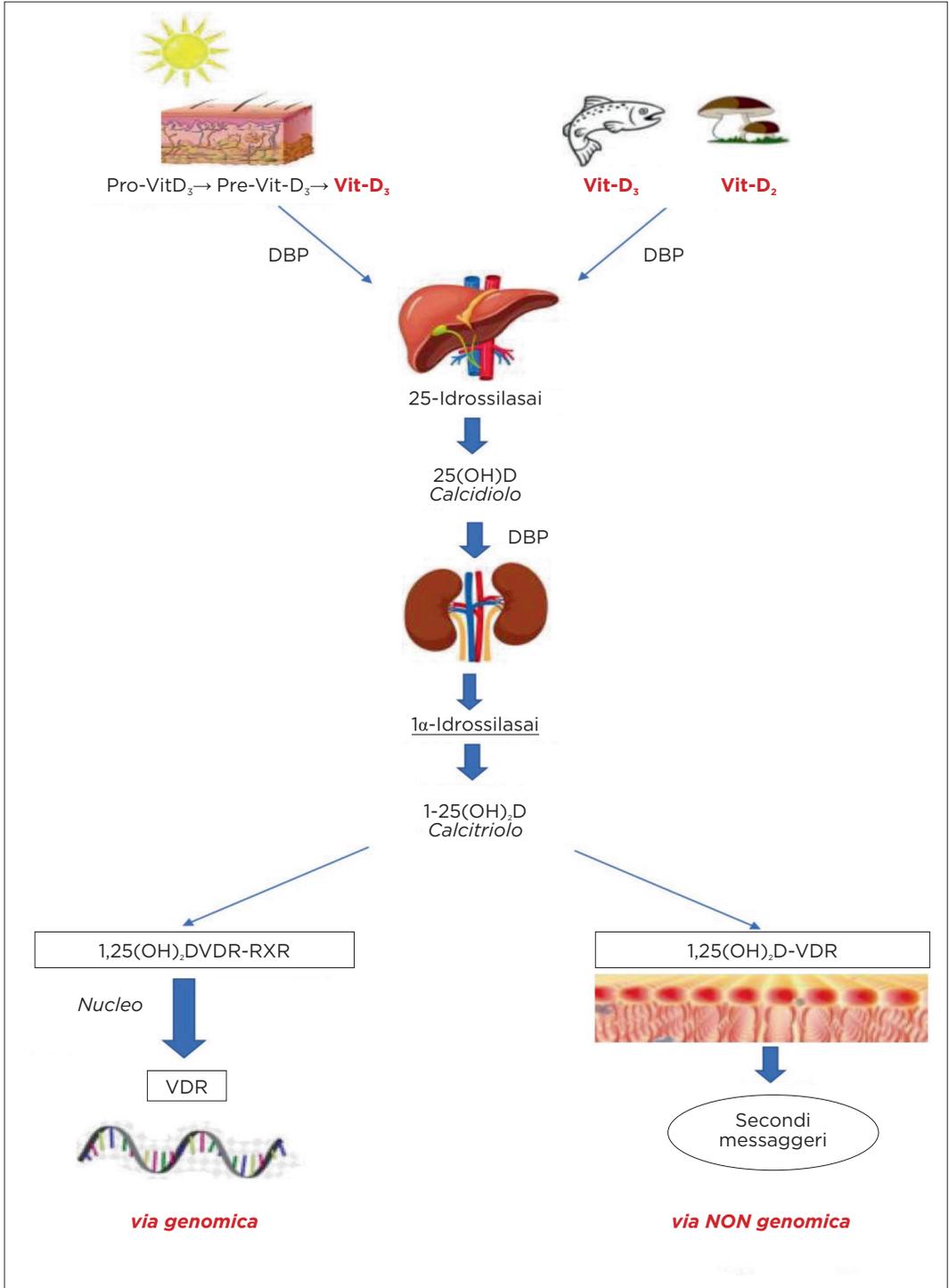
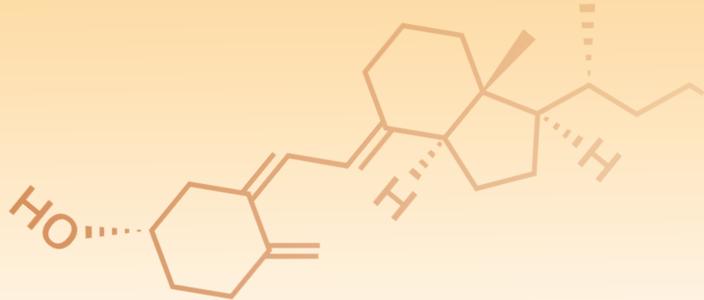


Figura 1.1 Fisiologia della vitamina D.

BIBLIOGRAFIA

1. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, *et al.* Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev* 2016;96:365-408.
2. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol. Chem Biol* 2014;21:319-29.
3. Jäpelt RB, Jakobsen J. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Front Plant Sci* 2013;4:136.
4. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, *et al.* An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1075-81.
5. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet radiation. *Lancet* 1989;2:1104-5.
6. Maggio D, Cherubini A, Lauretani F, *et al.* 25(OH)D serum levels decline with age earlier in women than in men and less efficiently prevent compensatory hyperparathyroidism in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1414-9.
7. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D₃ photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science* 1981;211:590-3.
8. Abbas MA. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;165(Pt B):369-81.
9. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F8-28.
10. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res* 2014;55:13-31.
11. Zierold C, Nehring JA, DeLuca HF. Nuclear receptor 4A2 and C/EBPβ regulate the parathyroid hormone-mediated transcriptional regulation of the 25-hydroxyvitamin D₃-1α-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys* 2007;460:233-9.
12. Zierold C, Mings JA, DeLuca HF. Parathyroid hormone regulates 25-hydroxyvitamin D(3)-24-hydroxylase mRNA by altering its stability. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:13572-6.
13. Shimada T, Yamazaki Y, Takahashi M, *et al.* Vitamin D receptor-independent FGF23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F1088-95.
14. J.M. Valdivielso, E. Fernandez. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006;371:1-12.
15. Feldman D, J Malloy P. Mutations in the vitamin D receptor and hereditary vitamin D-resistant rickets. *Bonekey Rep* 2014;3:510.
16. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, *et al.* Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1α,25(OH)₂vitamin D(3): genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:543-59.
17. Williams Textbook of Endocrinology. 14th Edition; 2020.



Alimenti e **vitamina D**

2

Graziella Borzi

Pochi alimenti contengono quantità significative di vitamina D. Gli alimenti a più alto contenuto sono:

- il salmone
- lo sgombro
- il tonno
- le aringhe
- il tuorlo d'uovo
- i funghi (se esposti ai raggi ultravioletti)
- l'olio di fegato di merluzzo.

Quest'ultimo è l'alimento con il più alto contenuto (210 $\mu\text{g}/100\text{ g}$), ma non viene abitualmente consumato come alimento, ma più come integratore.

Ancor prima della scoperta della vitamina D, era stato osservato che l'olio di fegato di merluzzo protegge dal rachitismo. In particolare, è stato dimostrato empiricamente che l'assunzione giornaliera di un cucchiaino di olio di fegato di merluzzo, che contiene circa 10 μg (400 UI) di vitamina D, è efficace nel prevenire il rachitismo.¹

Tra i pesci, quelli grassi – come il salmone – e gli appartenenti alla categoria del pesce azzurro ne possono contenere fino a 25 $\mu\text{g}/100\text{ g}$. Il tuorlo d'uovo contiene quantità di gran lunga più basse, circa 1,75 $\mu\text{g}/100\text{ g}$.

Le carni, invece, sono povere di vitamina D; soltanto il fegato ne contiene un livello superiore a quello “in tracce” (0,5 $\mu\text{g}/100\text{ g}$); così come tra i latticini, soltanto il burro – fino a 0,75 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ – ed i formaggi particolarmente grassi – fino a 0,5 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ – mostrano piccoli livelli di vitamina D.

Data la scarsa concentrazione di vitamina D nella maggior parte degli alimenti di uso comune, l'apporto vitaminico con la dieta permette di introdurre soltanto tra il 10% ed il 20% del nostro fabbisogno.

Se da un lato si hanno poche informazioni sull'influsso della conservazione alimentare (azione dell'ossigeno, della luce, del pH) sul contenuto di vitamina D degli alimenti, dall'altro è certo che l'apporto di questo nutriente venga ridotto in modo sensibile dalla cottura. Si stima che i cibi cotti possano perdere più del 10% della vitamina D iniziale.

Molto dell'apporto dietetico di vitamina D potrebbe derivare dagli alimenti elaborati e/o arricchiti in vitamina D, tra cui ricordiamo: il latte, altre bevande, alcuni prodotti da forno, barrette energetiche, cereali per la prima colazione e soprattutto alimenti per la prima infanzia. La fortificazione alimentare con vitamina D sembra essere il modo più appropriato per migliorare l'introito di vitamina D con l'alimentazione nella popolazione generale. Il cibo può essere arricchito con vitamina D semplicemente aggiungendola agli alimenti (fortificazione alimentare tradizionale con vitamina D) o mediante la cosiddetta "bioaddizione". Quest'ultima, nota anche come "biofortificazione", si riferisce a vari modi per aumentare il contenuto di vitamina D degli alimenti senza l'aggiunta esogena della stessa. Esempi di bioaddizione includono l'alimentazione delle galline con vitamina D, l'aumento del contenuto vitaminico dei mangimi per i pesci e gli altri animali d'allevamento, l'esposizione UV di funghi e lieviti (utilizzati questi ultimi per la panificazione).^{2,3}

L'arricchimento alimentare con vitamina D è stato ampiamente introdotto negli anni '30 e '40 negli Stati Uniti ed in molti altri paesi industrializzati come la Gran Bretagna.⁴ Negli anni '50, tuttavia, si è verificato un cambiamento nella politica della salute pubblica con il divieto della fortificazione alimentare in Gran Bretagna ed in molti altri paesi europei, a causa di casi di ipercalcemia attribuiti ad intossicazione da vitamina D. Soltanto negli ultimi decenni nei paesi europei le politiche di fortificazione alimentare sono state riviste ed è stata riconsiderata l'utilità della procedura.^{3,5-12} C'è, tuttavia, un'ampia eterogeneità nella disponibilità di alimenti fortificati con vitamina D o alimenti con bioaggiunta di vitamina D nei vari paesi. È esemplare il caso della Finlandia, dove nel 2003, a seguito della raccomandazione del Ministero del Commercio e dell'Industria ad arricchire con vitamina D lattini fluidi e margarine/grassi da spalmare, su base volontaria e non obbligatoria, la maggior parte delle aziende ha preferito l'opzione della fortificazione, con conseguente sistematica fortificazione di massa.³⁻¹⁹ La raccomandazione è stata di aggiungere vitamina D alla dose di 10 µg/100 g a tutti i grassi da spalmare e alla dose di 0,5 µg/100 g a tutti i prodotti lattiero-caseari liquidi; nel 2010, queste raccomandazioni di fortificazione sono state raddoppiate a 20 µg/100 g in tutti i grassi da spalmare e 1,0 µg/100 g in tutti i prodotti lattiero-caseari liquidi. In molti altri paesi che allo stesso modo consentono la fortificazione alimentare volontaria, non si è vista la stessa adesione su larga scala e, quindi, non si è verificata una simile diffusione di alimenti fortificati con vitamina D.¹²⁻²⁰

Esiste una regolamentazione generale della fortificazione alimentare volontaria valida in tutta l'Unione Europea.^{12,21,22} Diversi paesi, tuttavia, fanno ancora riferimento a leggi nazionali che limitano l'aggiunta di vitamine e minerali agli alimenti.

In Finlandia, lo stato della vitamina D è stato recentemente valutato in campioni rappresentativi a livello nazionale prima e dopo l'introduzione della fortificazione alimentare sistematica di vitamina D; in particolare, sono state studiate le variazioni delle concentrazioni sieriche di 25(OH)D dal 2000 al 2011.¹³ Le concentrazioni sieriche medie di 25(OH)D sono aumentate da 47,6 nmol/l nell'anno 2000 a 65,4 nmol/l nel 2011. La prevalenza di concentrazioni di 25(OH)D inferiori a 30, 40 e 50 nmol/l, era, rispettivamente, 13,0%, 32,0% e 55,7% nel 2000 e sono diminuite, rispettivamente, a 0,6%, 3,2% e 9,1% nel 2011. Nel 2011, solo 8 su 4051 individui avevano concentrazioni sieriche di 25(OH)D \geq 125 nmol/l e di questi 7 utilizzavano integratori di vitamina D. Infatti, alla politica di fortificazione alimentare si è associato anche un aumento dell'uso di integratori di vitamina D dall'11% nel 2000 al 41% nel 2011,

per cui parte dell'aumento delle concentrazioni sieriche di vitamina D non dipenderebbe dalla fortificazione alimentare. Quando si limitano le analisi ad individui senza integrazione, l'aumento medio complessivo della 25(OH)D sierica dal 2000 al 2011 è stato di 6 nmol/l, più alto negli individui che hanno consumato prodotti a base di latte fluido rispetto a quelli che non lo hanno fatto.

Oltre ai paesi occidentali, ci sono anche sforzi per fortificare il cibo con vitamina D in paesi come l'India (latte fortificato con vitamina D), Giordania (pane fortificato con vitamina D) e molti altri.^{6, 23-25}

Quando si considera l'introduzione di una fortificazione alimentare sistematica con vitamina D, è importante comprendere se un tale intervento di sanità pubblica è realmente efficace in termini di costi. Gli studi disponibili sulla fortificazione alimentare con vitamina D puntano verso l'idea che la fortificazione sistematica di vitamina D possa effettivamente essere altamente redditizia.²⁶⁻²⁹ Per quanto riguarda i costi per un tipico programma di fortificazione alimentare, Fiedler *et al.* hanno stimato la seguente distribuzione dei costi: 80% di costi di produzione ricorrenti, 8% di costi di marketing ed istruzione, 7% di costi di controllo e monitoraggio degli alimenti e 5% di altri costi di produzione.³⁰ Utilizzando queste distribuzioni dei costi e con costi annuali di 0,11 euro a persona per 20 µg (800 UI) di vitamina D al giorno e costi annuali di 0,22 euro a persona per 200 mg di calcio al giorno, è stato stimato da Sandmann *et al.* che l'attuazione di un programma di fortificazione di vitamina D più calcio in Germania costerebbe 41 milioni di euro all'anno risparmiando 365 milioni di euro come risultato della riduzione dei costi di frattura.²⁷

Le linee guida sulla fortificazione alimentare con micronutrienti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definiscono l'obiettivo della fortificazione alimentare come segue: “fornire alla maggior parte (97,5%) degli individui negli gruppi di popolazione a maggior rischio di carenza un adeguato apporto di micronutrienti specifici, senza causare un rischio di assunzione eccessiva in questo o in altri gruppi”.³¹ Le linee guida dell'OMS definiscono le assunzioni inadeguate come assunzioni al di sotto dell'EAR (*Estimated Average Requirement*, apporto medio giornaliero di nutriente stimato per coprire il fabbisogno di metà di una popolazione sana per età e sesso), che corrisponde ad una concentrazione sierica di 25(OH)D di 40 nmol/l, secondo il rapporto IOM (*Institute of Medicine*). Sebbene non sia chiaramente delineato nelle linee guida dell'OMS, sembra ragionevole sostenere che le assunzioni al di sotto di questo obiettivo siano un motivo valido per azioni di salute pubblica. Sulla base di queste premesse, Pilz *et al.*, consapevoli dell'eterogeneità delle linee guida nutrizionali sulla vitamina D, sostengono che se più del 2,5% della popolazione ha concentrazioni di 25(OH)D inferiori a 25-30 nmol/l, c'è una giustificata necessità di interventi di salute pubblica compresa la fortificazione alimentare, che diventa imperativa se la prevalenza della carenza è pari o supera il 20% nell'intera popolazione o nei sottogruppi di popolazione.³² Per quanto riguarda l'obiettivo della fortificazione alimentare con vitamina D, inoltre, gli stessi autori concludono che portare quasi tutti ad un livello di 25(OH)D sierico di almeno 50 nmol/l è da considerare irrealistico, costoso, inefficace e potenzialmente rischioso, perché ciò significa che la mediana di assunzione dovrebbe essere posta a livelli molto alti.

In una recente review sono state valutate le prove disponibili sulla fortificazione alimentare come strategia per il mantenimento o il ripristino dello stato nutrizionale della vitamina D nei bambini.³³ I risultati dei singoli studi clinici randomizzati analizzati nella review suggeriscono