

# ALIMENTAZIONE RAGIONATA

## E COMPONENTI NUTRITIVI

### Vitamina D: chi deve integrarla?

\* **Iacopo Bertini**

*La Vitamina D è una vitamina liposolubile essenziale per la salute dell'osso e svolge un ruolo importante in diversi processi fisiologici nel corpo umano. Molte persone ne sono carenti: è necessario integrarla sempre?*

**D**ai primi anni di questo secolo la vitamina D (VD) è stata uno dei nutrienti più studiati nel campo della nutrizione umana. Sono tantissimi gli studi, infatti, che hanno cercato di chiarire i motivi di quella che sembra ormai una vera e propria "epidemia" da carenza di questa vitamina-ormone per una buona parte della popolazione, così come i possibili ambiti clinici in cui potrebbe essere utile una sua integrazione alla dieta.

Recentemente, poi, è stato pubblicato sulla prestigiosa rivista *Endocrine Reviews* un documento di consenso sulle più aggiornate raccomandazioni cliniche su quando e come misurare la VD nel sangue e in quali pazienti integrarla (Giustina A, *et al.*, 2024). È il frutto del lavoro di una trentina di autori, tra i massimi esperti sul tema in ambito internazionale, che riassume le conclusioni della sesta *International Conference on Controversies in Vitamin D*, che si è tenuta nell'autunno 2022 a Firenze.

Gli studi sulla materia sono estremamente complessi e vari: inserendo su PubMed la parola chiave "*vitamin d*", nel solo anno solare 2024 troviamo circa 4800 lavori, di cui ben 783 review! In questo lavoro saranno trattati diversi punti, alcuni dei quali piuttosto controversi, cercando di fare una sintesi ragionata e di trovare anche un punto di equilibrio (com'è facilmente intuibile non semplice, data l'enorme mole di studi!) tra i risultati non sempre concordi e le opinioni divergenti degli stessi esperti. In particolare, parleremo di:

1. criteri di definizione dei valori normali;
2. dosaggio e forme di somministrazione;
3. il ruolo della vitamina D in diverse patologie;
4. conclusioni e linee di indirizzo.

#### 1. CRITERI DI DEFINIZIONE DEI VALORI NORMALI

Per valutare lo stato vitaminico D si fa riferimento, in maniera uniforme, alla misurazione plasmatica del 25-idrossicolecalciferolo (25-[OH]-D): è un parametro facilmente dosabile in laboratorio, che riflette abbastanza bene la distribuzione della vitamina nel sangue. A questo proposito, però, c'è da dire che viene prestata poca attenzione sia al metodo analitico di misurazione, che può comportare differenze non trascurabili nei valori di VD misurati, sia al periodo dell'anno e alla frequenza con cui effettuare lo screening (Cavaliere *et al.* 2024). Senza considerare che nessuna linea guida prevede l'utilizzo di altri più affidabili, ma meno diffusi nei laboratori, metodi di valutazione della VD, come ad esempio il rapporto tra 1,25-[OH]<sub>2</sub>-D e 25-[OH]-D. Infine, a complicare il quadro anamnestico, c'è anche da considerare che la concentrazione di VD nei

diversi tessuti corporei non è costante, e anche non ben conosciuta, venendo immagazzinata anche in funzione della dose assunta (Shadid *et al.* 2024).

#### I valori ottimali nel sangue

Anche per tutti questi problemi metodologici, non c'è un consenso internazionale su quali siano i valori soglia per considerare uno stato di "insufficienza" o di "carenza" di VD (Lapauw *et al.* 2024). Le linee guida redatte dalle diverse società scientifiche, infatti, stabiliscono valori ottimali non sempre univoci, distinguendo quelli relativi alla popolazione generale sana da quelli considerati adeguati in presenza di diverse condizioni patologiche, prime fra tutte l'osteomalacia, l'osteoporosi e l'iperparatiroidismo secondario (Harvey *et al.*, 2024). Numerose società scientifiche internazionali, tra cui la SIOMMMS (Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro), reputano come ottimali dei valori di riferimento (>20 ng/mL per la popolazione generale e >30 ng/mL per la popolazione a maggiore rischio, oppure per coloro che stanno assumendo farmaci anti-osteoporotici) che sono maggiori rispetto a quelli proposti da altre società scientifiche, in particolare quelle di nutrizione.

#### Quante persone sono carenti?

Pur con tutti i limiti e la mancanza di uniformità nei livelli considerati normali, si stima che la carenza di VD sia molto frequente, spesso anche nella popolazione generale considerata "sana" (Harvey *et al.*, 2024); in alcuni gruppi specifici la prevalenza di ipovitaminosi D può raggiungere anche una percentuale dell'80%. Naturalmente l'ipovitaminosi D dipende da molti fattori, quali l'età, la latitudine alla quale si vive, il tempo di esposizione alla luce solare e, soprattutto, la stagione nella quale viene misurata la VD.

Teoricamente, un'adeguata esposizione alla luce del sole (20-30 minuti al giorno) dovrebbe essere sufficiente a garantire una produzione adeguata, da parte dell'organismo, di VD; tuttavia, la "attivazione" cutanea della VD è più efficace nel bambino e nel giovane adulto, mentre nelle persone anziane la capacità biosintetica diminuisce considerevolmente. Nei soggetti anziani, soprattutto quelli che vivono in casa di riposo o che escono poco di casa, e nei pazienti affetti da malattie metaboliche dell'osso, o da condizioni che possono provocare ipovitaminosi D (obesità, gravidanza, anoressia, dieta vegana, insufficienza renale cronica, diabete, malassorbimento intestinale, fibrosi cistica), o anche in terapia con farmaci inter-



Il dosaggio della VD è raccomandato per tutte le persone che rientrano in una delle tante categorie a rischio deficit, tra cui gli anziani.

ferenti con il metabolismo/assorbimento della VD, si ritengono più opportuni valori plasmatici superiori a 30 ng/mL.

Teoricamente, nei paesi assolati come l'Italia dovrebbe essere facile raggiungere uno stato di VD ottimale, ma diversi studi mostrano che, paradossalmente, sono proprio le nazioni del Sud Europa (Italia, Spagna e Grecia) quelle con la maggiore prevalenza di ipovitaminosi D nella popolazione. Le nazioni del Nord Europa, infatti, hanno da tempo posto rimedio a questo problema mediante l'arricchimento di alcuni cibi e bevande con VD, contrastando così la scarsa efficacia dei raggi ultravioletti tipica dei paesi nordici. In Italia, e non solo, le mutate condizioni di vita degli ultimi decenni, che hanno visto una riduzione dei lavori all'aria aperta, hanno sicuramente contribuito al manifestarsi di questa ipovitaminosi abbastanza generalizzata.

### Chi deve misurare la vitamina D

Viste queste premesse, viene spontaneo chiedersi se tutta la popolazione debba valutare il proprio stato vitaminico: la maggior parte delle linee guida internazionali non raccomanda uno screening generalizzato ma suggerisce un approccio finalizzato alla valutazione dello stato della VD nelle fasce di popolazione che abbiano dei fattori di rischio (Giustina A, *et al.*, 2024). Ci sono, poi, alcune linee guida che non raccomandano il dosaggio plasmatico in diverse situazioni (bambini piccoli o pazienti che ricevono farmaci anti-osteoporotici) in cui si raccomanda comunque l'assunzione di un integratore di VD.

### Chi deve assumere integratori di vitamina D

Una corretta integrazione con VD è consigliata a tutte le persone che sono a maggior rischio di carenza (Giustina A, *et al.*, 2024); in particolare:

- 1) le persone istituzionalizzate, allettate o con gravi deficit motori, a causa della ridotta mobilità, dell'alto rischio di malnutrizione e della scarsa esposizione solare;
  - 2) le donne in gravidanza o in allattamento, a causa dell'incremento del fabbisogno di calcio e VD durante questo periodo della vita;
  - 3) tutti i soggetti che presentino uno stato accertato di osteoporosi.
- Le persone che rientrano in queste categorie possono cominciare l'integrazione, secondo i suggerimenti dello specialista, anche senza

aver eseguito un'analisi del sangue per verificare i valori di partenza. Oltre queste prime tre categorie, ci sono però molte altre persone che risultano ad alto rischio di ipovitaminosi D, tra cui: tutti i soggetti anziani (>75 anni), anche se non allettati o istituzionalizzati, soggetti affetti da obesità, diabete mellito, disturbi del comportamento alimentare, neoplasie, insufficienza renale cronica, numerose patologie osteo-metaboliche, condizioni associate a malassorbimento (es. celiachia, chirurgia bariatrica o del distretto gastro-intestinale in generale), o persone che assumono farmaci interferenti con l'assorbimento o il metabolismo della VD.

Per tutte queste altre categorie, però, prima di assumere un integratore è indicato determinare i valori ematici. In particolare, si deve iniziare un'adeguata integrazione per valori di 25-[OH]-D <12 ng/mL, soglia ridotta rispetto ai 20 ng/mL indicati dalla precedente versione del 2019; Giustina *et al.*, 2019), mentre per le persone con malassorbimento la soglia fissata è di 20 ng/mL; infine, per coloro affetti da iperparatiroidismo primitivo o secondario oppure altre osteopatie, è di 30 ng/mL.

È opportuno poi ricordare che l'integrazione di VD nei soggetti fragili dovrebbe essere considerata come una terapia cronica, volta a garantire il mantenimento di valori sempre nel range ottimale (>30 ng/mL). Tale considerazione è ancora più valida per i soggetti con osteoporosi in terapia con farmaci anti-riassorbitivi, in cui una carenza di VD potrebbe associarsi ad una riduzione dell'efficacia dei trattamenti e ad un maggiore rischio di effetti avversi, come ad esempio l'ipocalcemia.

## 2. DOSAGGIO E FORME DI SOMMINISTRAZIONE

### Quale e quanta vitamina D?

Le formulazioni di VD disponibili in commercio sono molte: secondo le più recenti indicazioni, a ogni paziente dovrebbe essere garantita la terapia (dosaggio e forma di assunzione) più adeguata per ottimizzare i benefici del trattamento.

La forma di VD più conosciuta, e comunemente utilizzata nelle formulazioni degli integratori, è il **colecalfiferolo** (nota anche come **vitamina D<sub>3</sub>**), che corrisponde alla forma prodotta fisiologicamente

dal nostro organismo quando ci esponiamo al sole. Il colecalciferolo, tuttavia, per diventare biologicamente attivo, deve essere trasformato grazie a due passaggi metabolici (idrossilazioni): il primo avviene a livello epatico dove si forma il 25-[OH]-colecalciferolo, detto anche **calcifediolo**, e il secondo a livello renale, con la biosintesi dell'1,25-[OH]<sub>2</sub>-colecalciferolo, detto anche **calcitriolo**, che rappresenta la forma attiva della VD. Dal momento che queste tre molecole differiscono profondamente dal punto di vista biologico, e quindi nella loro azione metabolica, è dunque necessario scegliere la forma più opportuna da somministrare ai pazienti a seconda del loro quadro clinico specifico.

**Colecalciferolo.** Nella maggior parte dei pazienti, il colecalciferolo è la forma di somministrazione da preferire, perché questa molecola verrà trasformata dall'organismo a seconda delle sue necessità fisiologiche. Esistono moltissime formulazioni differenti di colecalciferolo disponibili in commercio, tra cui gocce, flaconcini, compresse, capsule molli, film sublinguali, che possono essere somministrate a cadenza giornaliera, settimanale o mensile. Non è ancora ben chiaro se ci sia una particolare formulazione e/o una tempistica di somministrazione da preferire rispetto alle altre, per cui è consigliabile concordare con il paziente la formulazione più gradita (es. giornaliera o una volta alla settimana o mese) che riuscirà ad assumere regolarmente. Per quanto riguarda i dosaggi, la SIOMMMS raccomanda l'uso di boli di colecalciferolo, variabili nel dosaggio a seconda dello stato di carenza del paziente e ai fattori di rischio concomitanti, per raggiungere concentrazioni plasmatiche sufficienti e quindi un mantenimento con posologie variabili da 800 a 2.000 Unità Internazionali (UI) al giorno.

**Calcifediolo.** Il calcifediolo può essere utilizzato in alternativa al colecalciferolo, soprattutto nel caso in cui il paziente sia affetto da condizioni di malassorbimento intestinale o da obesità, grazie al fatto che viene maggiormente assorbito a livello intestinale e ha una minore distribuzione/deposito a livello del tessuto adiposo. Inoltre, non essendo necessario il primo passaggio di attivazione a livello epatico, il calcifediolo può essere più indicato nei pazienti affetti da insufficienza epatica severa. Anche il calcifediolo è disponibile in gocce o capsule molli: anche in questo caso, la forma potrà essere scelta in base alle preferenze del paziente; la dose iniziale raccomandata per normalizzare velocemente i valori di 25-[OH]-D in caso di deficit severo è di 20-40 mcg/die per 1-2 mesi, riducendo la posologia in seguito alla progressiva normalizzazione dei valori.

**Calcitriolo.** Rappresenta la formulazione già attiva di VD, da riservare esclusivamente a pochi, e ben selezionati, casi di pazienti in cui il meccanismo di idrossilazione renale risulta compromesso (es. insufficienza renale in stadio avanzato o ipoparatiroidismo cronico). Un sovradosaggio di calcitriolo infatti può associarsi ad ipercalcemia e ad altre alterazioni dell'equilibrio calcio-fosforo.

### 3. IL RUOLO DELLA VITAMINA D IN DIVERSE PATOLOGIE

#### Vitamina D per lo scheletro

La VD è comunemente associata alla salute dell'osso, favorendo l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo, componenti indispensabili della matrice ossea e, allo stesso tempo, limitandone l'escrezione a livello renale. Una carenza cronica di VD si associa infatti a un'alterazione del fisiologico metabolismo dell'osso: come conseguenza può verificarsi osteomalacia, ovvero un difetto nella mineralizzazione della matrice organica dell'osso, che ne altera la

struttura e ne aumenta la fragilità; se tale deficit di mineralizzazione si verifica durante l'età dello sviluppo, può causare anche forme più o meno gravi di rachitismo. In età adulta, invece, la carenza protratta di VD contribuisce alla patogenesi dell'osteoporosi (riduzione della densità minerale ossea), che espone il paziente a un aumentato rischio di fratture.

#### Effetti extra-scheletrici

La VD può essere considerata un vero e proprio ormone ad ampio spettro d'azione, che influenza cioè molti organi e tessuti corporei. Per questo motivo viene studiata in moltissime patologie (Zhao *et al.*, 2024), seppur non siano ancora ben chiari, in linea generale, i possibili nessi causali che legano queste malattie con lo stato di carenza di VD. Le osservazioni che seguono, evidentemente, non implicano che la somministrazione di VD possa curare tutte le condizioni cliniche discusse; pur tuttavia, la sua carenza, soprattutto se protratta nel tempo, rappresenta un problema, non solo scheletrico, ma "multidistrettuale", che va adeguatamente identificato e trattato, soprattutto nei soggetti fragili e affetti da più patologie. Vediamo quindi i principali campi di studio della VD e le evidenze scientifiche fin qui acquisite.

#### Malattia epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD)

Diversi studi epidemiologici hanno messo in evidenza un'associazione tra bassi livelli plasmatici di VD e un aumento del rischio di MASLD, malattia caratterizzata da un accumulo di grassi a livello epatico, che è spesso associato a disfunzioni metaboliche (Aggeletopoulou *et al.* 2024). Diversi studi sperimentali su modelli animali hanno dimostrato che la carenza di VD può provocare, o perlomeno contribuire, all'insorgenza di uno stato infiammatorio e ad una concomitante steatosi epatica. Anche la presenza abbondante di recettori per la VD nel fegato sembra suggerire un ruolo regolatorio della vitamina nella funzionalità epatica. L'attivazione dei recettori per la VD, infatti, riduce l'accumulo di grassi e anche lo stato infiammatorio epatico. La VD influenza anche la sensibilità all'insulina (vedi diabete) e inibisce la formazione di citochine proinfiammatorie, rallentando così la progressione della MASLD.

#### Celiachia e patologie autoimmuni della tiroide

Gli studi di tipo osservazionale hanno messo in evidenza come la celiachia si associ spesso alla copresenza di altre patologie autoimmuni, tra cui quelle che colpiscono la tiroide (tiroidite di Hashimoto e morbo di Basedow). Una recente revisione della letteratura (Gorini *et al.* 2024) ha esaminato i meccanismi che potrebbero spiegare l'associazione tra celiachia e patologie tiroidee, soffermandosi sui fattori di rischio comuni alle patologie autoimmuni, che comprendono, oltre alla predisposizione genetica, anche il possibile ruolo delle alterazioni del microbiota intestinale e la carenza di VD. Si ipotizza, con un meccanismo bidirezionale, che i livelli di VD possano influenzare la composizione del microbiota intestinale e, nel senso opposto, che le alterazioni del microbiota possano influenzare negativamente l'assorbimento della VD. L'efficacia dell'integrazione di VD nel trattamento della celiachia, comunque, al momento rimane incerta, mancando ancora studi clinici randomizzati e ricerche longitudinali, che permettano di definire, in maniera più precisa, una relazione causale tra i livelli sierici di VD e l'insorgenza di celiachia e/o patologie autoimmuni della tiroide. Ad ogni modo, una sufficiente assunzione di VD sembra essere utile per il buon funzionamento

del sistema immunitario e prevenire o trattare patologie di tipo autoimmune (Soda *et al.* 2024).

### Sistema immunitario

A livello immunitario, la VD è coinvolta nella modulazione della risposta agli agenti patogeni e, più in generale, nella regolazione della risposta infiammatoria. Inoltre, può influenzare e rallentare la progressione di diverse patologie a base immunologica, soprattutto autoimmune (dermatite atopica, rinite allergica, sclerosi multipla, ecc.) (Abbasi *et al.* 2024; Zhang *et al.* 2024). La carenza di VD è stata associata a una maggiore suscettibilità a infezioni delle vie respiratorie e al peggioramento dei sintomi in pazienti con asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva.

### Diabete

Negli ultimi decenni, studi epidemiologici e funzionali hanno iniziato a rivelare un ruolo chiave della VD nella patogenesi del diabete di tipo 1 e 2 (DT2) (Vasdeki *et al.* 2024). Agendo attraverso il suo recettore, la VD regola la secrezione di insulina nelle isole pancreatiche e la sensibilità all'insulina in più organi metabolici periferici. Gli studi su linee cellulari *in vitro* e quelli su modelli animali hanno dimostrato, in maniera consistente, che la VD può migliorare l'omeostasi del glucosio favorendo la secrezione di insulina, riducendo l'infiammazione e l'autoimmunità, preservando la massa delle cellule beta e sensibilizzando l'azione dell'insulina. Al contrario, la carenza di VD si è dimostrata rilevante nell'aumento dell'incidenza del DT2. Gli studi clinici sull'uomo hanno mostrato risultati non sempre univoci; tuttavia, le analisi su diversi sottogruppi di popolazione e le metanalisi supportano l'idea che l'aumento dei livelli sierici di VD possa ridurre la progressione dal prediabete alla malattia conclamata. Recentemente, una nuova revisione sistematica, e una successiva metanalisi, ha riconsiderato il legame tra incidenza di diabete e concentrazioni di VD, negli studi prospettici, nel gruppo di persone effettivamente a rischio (soggetti di età avanzata) (Dominguez *et al.* 2024): i risultati dimostrano come bassi livelli di VD circolante siano un fattore predisponente di DT2, al netto di altri fattori confondenti. L'effetto protettivo della VD potrebbe essere legato alla sua capacità di ridurre la cosiddetta infiammazione subclinica, che ha un ruolo centrale nello sviluppo della condizione di prediabete:

tutto ciò sfocia, in ultimo, nel DT2 (Arabi *et al.* 2024; Kawahara 2024). L'effetto positivo dell'integrazione di VD si rivela utile soprattutto nelle persone che abbiano un metabolismo del glucosio compromesso, cioè che comincino ad assumere VD quando sono in una condizione di prediabete (Vasdeki *et al.* 2024). Gli individui sani, invece, senza prediabete non sembrano avere benefici da un'eventuale integrazione: per questi soggetti sani sono state utilizzate dosi relativamente basse e/o di breve durata di VD; resta da verificare, con studi futuri, l'efficacia di dosi più elevate e/o di maggior durata. La carenza di VD, invece, non sembra essere un fattore predisponente per il diabete di tipo 1: in questo caso, l'integrazione di VD non porta a un miglioramento della funzionalità delle cellule-beta del pancreas o a un miglior controllo glicemico dei pazienti con diabete cosiddetto "giovane" (Dadon *et al.* 2024).

### Aterosclerosi

Molti studi di tipo preclinico (linee cellulari e modelli animali) hanno dimostrato l'efficacia della VD, a livello dei macrofagi, nell'inibire la loro aggregazione e l'ingresso del colesterolo con la sua conseguente esterificazione (Anilkumar *et al.* 2024). Inoltre, la VD induce processi autofagici a carico delle goccioline lipidiche nei macrofagi, regolando anche la fuoriuscita del colesterolo dai macrofagi stessi (Wang *et al.* 2024). Anche l'evidenza degli studi osservazionali-epidemiologici è sostanzialmente concorde nel legare livelli adeguati di VD con una bassa prevalenza di patologia coronarica, scompenso cardiaco e ipertensione (Nardin *et al.* 2024). Al momento gli studi di intervento non sembrerebbero confermare l'utilità di una integrazione di VD per la salute cardiovascolare (Islam *et al.* 2024; Mirza *et al.* 2024). Tuttavia, un recente studio randomizzato e in doppio cieco (*D-Health Trial*), il più ampio finora condotto nel suo genere (circa 21300 soggetti), ha evidenziato un effetto benefico dell'integrazione di VD in una popolazione di over 60 (Thompson *et al.* 2023). Il gruppo trattato ha assunto, una volta al mese per 5 anni, una capsula da 60.000 UI di VD. Il tasso di eventi cardiovascolari maggiori è risultato inferiore del 9% nel gruppo VD rispetto al gruppo che ha assunto il placebo. Il tasso di infarto era inferiore del 19% e quello di rivascolarizzazione coronarica dell'11% nel gruppo VD, ma non c'era differenza tra i due gruppi per quanto riguarda l'incidenza di ictus.



Le diverse età dell'individuo necessitano del corretto apporto di VD e sono caratterizzate da diversi sintomi e malattie in caso di deficit.

## Gravidanza

Una recente revisione della Cochrane (Palacios *et al.* 2024) ha selezionato i migliori trial clinici di intervento che avessero confrontato l'integrazione di VD (da sola o in combinazione con calcio o altre vitamine) in gravidanza vs un placebo o nessuna integrazione. L'integrazione con VD ha fornito risultati con un livello di evidenza non elevato per quanto riguarda pre-eclampsia, diabete gestazionale, nascita pretermine o sindrome nefritica. Uno studio ha riportato la riduzione del rischio postparto di sindrome emorragica. I dati sembrano indicare anche una riduzione del rischio di basso peso alla nascita, anche se i dati non sono univoci.

Le conclusioni dello studio riportano la necessità di eseguire ulteriori trial clinici di elevata qualità metodologica e con numeri adeguati di pazienti per poter verificare l'efficacia della somministrazione di VD in gravidanza in relazione al rischio di eventi avversi per la donna.

## Post-menopausa

È un altro periodo "critico" per la donna durante il quale i cambiamenti a livello ormonale possono portare a conseguenze negative per la salute: in quest'ottica una carenza di VD nel periodo peri-menopausale e post-menopausale può aggravare il rischio che si instauri una condizione di osteoporosi, sarcopenia e patologie cardiovascolari: gli studi clinici hanno messo in luce l'importanza di mantenere livelli adeguati di VD per far fronte a questi possibili problemi di salute. L'utilizzo di integratori di VD può essere indicato nelle donne dopo attenta valutazione da parte dello specialista (Korkmaz e Pehlivanoğlu 2024).

## Tumori

La VD è implicata, tra gli altri suoi effetti, anche nella regolazione della proliferazione delle cellule tumorali, nella loro migrazione, nel processo di angiogenesi e nell'induzione dell'apoptosi. La sua attività antitumorale è stata confermata in molti studi, di tipo epidemiologico e, *in vitro*, su diverse linee cellulari. Tra gli effetti principali ci sarebbe l'induzione dell'apoptosi delle cellule tumorali e l'arresto della loro divisione cellulare. Nonostante ci siano evidenze che la VD abbia proprietà sia preventive sia terapeutiche nei confronti di alcune forme tumorali, permangono al momento alcuni dubbi e perplessità sul suo uso in questo ambito clinico (Dallavasa *et al.* 2024).

## Sistema muscolare

Gli studi su modelli animali sembrano dimostrare che la VD possa influenzare favorevolmente la funzionalità muscolare, grazie al ruolo che ha sulla proliferazione e differenziazione cellulare e nella regolazione di alcune vie metaboliche di segnale. Al contrario, però, gli studi epidemiologici, osservazionali, e quelli di intervento sull'uomo non hanno mostrato, in maniera simile, gli stessi benefici. Tra i fattori confondenti c'è anche l'estrema variabilità di protocolli, dosaggi e durata di assunzione della VD, che rende difficile mettere insieme, e interpretare, i risultati dei diversi studi (Kuwabara *et al.* 2024). Nonostante tutte le "incertezze" interpretative dei risultati, e considerando complessivamente tutti gli studi e i tanti meccanismi che vedono coinvolta la VD nel tessuto muscolare, altri Autori (Zhang e Li 2024) suggeriscono un ruolo potenziale della VD nella prevenzione e nel trattamento della sarcopenia.

## COVID-19

Un altro ambito di utilizzo molto "popolare" di integratori di VD è

quello legato all'infezione da COVID-19. È appena uscita una revisione sistematica, che ha selezionato 29 studi, di cui 21 studi clinici randomizzati (Sartini *et al.* 2024): i risultati della successiva metanalisi mettono in evidenza che l'integrazione di VD potrebbe essere utile soprattutto nel ridurre la frequenza di ammissione nelle unità intensive, anche se sono necessari ulteriori studi di conferma.

## 4. CONCLUSIONI E LINEE DI INDIRIZZO

- La concentrazione totale di 25-[OH]-D rappresenta il marker più utilizzato per valutare lo status vitaminico D. Rimangono invece controversi, per diversi motivi, i livelli desiderabili di normalità, insufficienza e carenza.
- In linea di massima, comunque, nella popolazione generale sana, al di sotto delle soglie di 20 ng/mL e di 12 ng/mL si parla rispettivamente di insufficienza/carenza e di carenza/carenza severa. In caso di patologie preesistenti, come l'osteoporosi, la soglia "minima" è stata fissata a 30 ng/mL.
- Il dosaggio della VD è raccomandato per tutte le persone che rientrano in una delle tante categorie a rischio deficit: pazienti con osteoporosi, anziani, soggetti in sovrappeso o obesi e chi fa uso di farmaci o ha malattie che riducono l'assorbimento della vitamina. Non ci sono invece prove a sostegno dell'utilità di sottoporre a screening di routine generalizzato tutta la popolazione generale.
- Il documento di consenso (Giustina *et al.* 2024) sconsiglia l'integrazione empirica di VD, nel caso di valori normali, per ridurre il rischio di malattia negli adulti sani di età inferiore ai 75 anni, in assenza di indicazioni stabilite. Un'integrazione, pur con valori plasmatici normali, potrebbe invece avere senso in alcune specifiche categorie di popolazione, per le quali la letteratura dimostra in modo più chiaro una certa utilità; in particolare: a) soggetti di età compresa tra 1 e 18 anni, per prevenire il rachitismo nutrizionale e ridurre il rischio di infezioni del tratto respiratorio; b) anziani over 75, per ridurre il rischio di mortalità; c) donne in gravidanza, per ridurre il rischio di preeclampsia, mortalità intrauterina, parto pretermine, nascita di neonati piccoli per l'età gestazionale e mortalità neonatale; d) negli adulti con prediabete ad alto rischio, per ridurre la progressione verso il diabete.
- Il deficit di VD è collegato a un ridotto assorbimento del calcio a livello intestinale: questo effetto può portare a iperparatiroidismo secondario, perdita di massa ossea e aumento del rischio di fratture negli anziani. Le metanalisi dei trial clinici mostrano come VD e calcio concorrano a determinare una riduzione del rischio di fratture all'anca e in altre sedi tra gli anziani istituzionalizzati.
- L'integrazione giornaliera di VD, con dosaggi più bassi (fisiologici) viene indicata come la strategia migliore per raggiungere i valori ottimali; tuttavia, in casi specifici, e per superare il problema dell'aderenza del paziente alla terapia (*compliance*), possono essere indicati schemi di integrazione a intervalli più lunghi (settimanale o mensile) con dosaggi superiori.
- Il colecalciferolo orale (VD<sub>3</sub>) è la forma più adatta di somministrazione della vitamina, anche se in specifiche situazioni possono essere consigliati analoghi della VD (calcifediolo, calcitriolo, alfacalcidolo) e anche altre vie di somministrazione (parenterale).
- Non esiste una terapia standard in caso di ipovitaminosi D: il dosaggio/durata dell'integrazione va adeguato alla gravità della carenza.

## Bibliografia

Abbasi H, *et al.* Vitamin D in Multiple Sclerosis: A Comprehensive Umbrella Review. *J Nutr.* 2024 Dec;154(12):3505-3520.

Aggeletpoulou I, *et al.* Vitamin D and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): Novel Mechanistic Insights. *Int J Mol Sci.* 2024 Apr 30;25(9):4901.

Anilkumar SA, *et al.* Vitamin D as a modulator of molecular pathways involved in CVDs: Evidence from preclinical studies. *Life Sci.* 2024 Nov 15;357:123062.

Arabi A, *et al.* The interplay between vitamin D status, subclinical inflammation, and prediabetes. *Heliyon.* 2024 Aug 3;10(15):e35764.

Cavalier E, *et al.* Vitamin D: Analytical Advances, Clinical Impact, and Ongoing Debates on Health Perspectives. *Clin Chem.* 2024 Sep 3;70(9):1104-1121.

Dadon Y, *et al.* Vitamin D and Insulin-Dependent Diabetes: A Systematic Review of Clinical Trials. *Nutrients.* 2024 Apr 3;16(7):1042.

Dallavalasa S, *et al.* Vitamin D in Cancer Prevention and Treatment: A Review of Epidemiological, Preclinical, and Cellular Studies. *Cancers (Basel).* 2024 Sep 20;16(18):3211.

Dominguez LJ, *et al.* Vitamin D and Risk of Incident Type 2 Diabetes in Older Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2024 May 22;16(11):1561.

Giustina A, *et al.* Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Feb 1;104(2):234-240.

Giustina A, *et al.* Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. *Endocr Rev.* 2024 Sep 12;45(5):625-654.

Gorini F, *et al.* Vitamin D: An Essential Nutrient in the Dual Relationship between Auto-immune Thyroid Diseases and Celiac Disease-A Comprehensive Review. *Nutrients.* 2024 Jun 4;16(11):1762.

Harvey NC, *et al.* International Osteoporosis Foundation Vitamin D Working Group. Optimisation of vitamin D status in global populations. *Osteoporos Int.* 2024 Aug;35(8):1313-1322.

Kawahara T. Prediabetes and insulin resistance: effect of vitamin D. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2024 Nov 1;27(6):509-514.

Korkmaz H and Pehlivanoğlu B. Is Vitamin D a Crucial Molecule for Musculoskeletal and Cardiovascular Systems in Postmenopausal Women? *Front Biosci (Landmark Ed).* 2024 Aug 15;29(8):281.

Kuwabara A, *et al.* Vitamin D and muscle health: insights from recent studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2024 Nov 1;27(6):499-506.

Islam H, *et al.* Vitamin D's Role in Cardiovascular Diseases. *Discov Med.* 2024 Oct;36(189):1973-1986.

Lapauw B, *et al.* When and How to Evaluate Vitamin D Status? A Viewpoint from the Belgian Bone Club. *Nutrients.* 2024 Jul 23;16(15):2388.

Mirza AMW, *et al.* Effect of vitamin D supplementation on cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis of RCTs. *Ann Med Surg (Lond).* 2024 Aug 14;86(11):6665-6672.

Nardin M, *et al.* Vitamin D and Cardiovascular Diseases: From Physiology to Pathophysiology and Outcomes. *Biomedicines.* 2024 Mar 30;12(4):768.

Palacios C, *et al.* Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Jul 30;7(7):CD008873.

Sartini M, *et al.* The Effect of Vitamin D Supplementation Post COVID-19 Infection and Related Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2024 Nov 5;16(22):3794.

Shadid ILC, *et al.* Vitamin D beyond the blood: Tissue distribution of vitamin D metabolites after supplementation. *Life Sci.* 2024 Oct 15;355:122942.

Soda M, *et al.* The Impact of Vitamin D on Immune Function and Its Role in Hashimoto's Thyroiditis: A Narrative Review. *Life (Basel).* 2024 Jun 17;14(6):771.

Thompson B, *et al.* Vitamin D supplementation and major cardiovascular events: D-Health randomised controlled trial. *BMJ.* 2023 Jun 28;381:e075230.

Vasdeki D, *et al.* Vitamin D Supplementation: Shedding Light on the Role of the Sunshine Vitamin in the Prevention and Management of Type 2 Diabetes and Its Complications. *Nutrients.* 2024 Oct 26;16(21):3651.

Wang D, *et al.* Vitamin D and Atherosclerosis: Unraveling the Impact on Macrophage Function. *Mol Nutr Food Res.* 2024 Jul;68(14):e2300867.

Zhang F and Li W. Vitamin D and Sarcopenia in the Senior People: A Review of Mechanisms and Comprehensive Prevention and Treatment Strategies. *Ther Clin Risk Manag.* 2024 Sep 5;20:577-595.

Zhang P, *et al.* Vitamin D and allergic diseases. *Front Immunol.* 2024 Jul 4;15:1420883.

Zhao S, *et al.* Vitamin D and major chronic diseases. *Trends Endocrinol Metab.* 2024 Dec;35(12):1050-1061.

C+PQQ  
D3  
D3+K2  
K2



Micronutrienti,  
macro benefici.

Il benessere del tuo organismo è essenziale.  
Proprio come i nuovi micronutrienti Fitomedical.  
Un piccolo segreto per stare alla grande!



info@fitomedical.com - www.fitomedical.com



**FITOMEDICAL**  
star bene è naturale