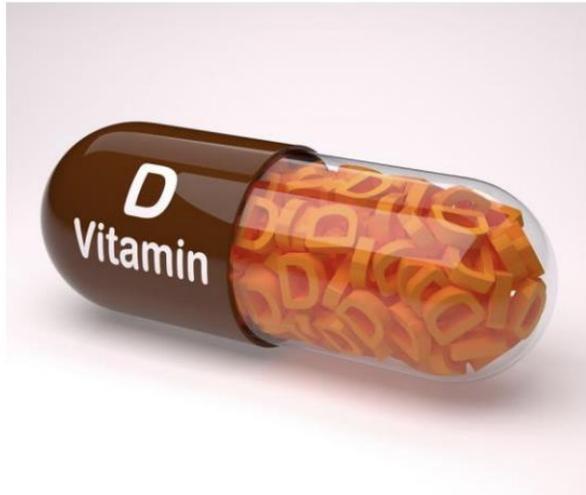




ORDINE
DEI MEDICI CHIRURGI E
DEGLI ODONTOIATRI - VICENZA



**To D or not to D:
la vitamina D alla luce delle recenti evidenze
scientifiche**



Fisiologia della vitamina D

Enrico Ioverno

**27 aprile 2023
Sede Ordine dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri - Vicenza**



Lo STATO dell'«ARTE»

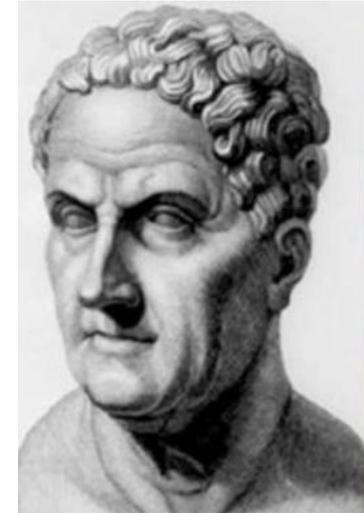
Storicamente la vitamina D è stata correlata a malattie muscolo-scheletriche:

- rachitismo
- osteoporosi e fratture
- debolezza muscolare



RACHITISMO

I° secolo d.C. Sorano di Efeso: describe
la malattia per la prima volta



1645 Daniel Whistler descrizione
dettagliata della malattia



Vitamine—vitamin. The early years of discovery

LOUIS ROSENFELD

La vitamina D è una vitamina?

Nel 1905, Cornelius Adrianus Pekelharing scoprì che gli animali nutriti con proteine, carboidrati, grassi, sali inorganici e acqua purificati avrebbero prosperato solo se alla dieta fossero state aggiunte piccole quantità di latte. Ha concluso che il latte conteneva una sostanza sconosciuta che in piccolissime quantità era necessaria per la normale crescita e mantenimento.

Nel 1911, Casimir Funk isolò un concentrato dalla lucidatura del riso che curava la polineurite nei piccioni. Ha chiamato il concentrato "vitamine" perché sembrava essere vitale per la vita e perché era probabilmente un'ammina. Sebbene il concentrato e altre "sostanze alimentari accessorie" non fossero ammine, il nome è rimasto, ma la "e" finale è stata eliminata.



Vitamine—vitamin. The early years of discovery

LOUIS ROSENFELD

Nel 1913 due gruppi scoprirono una sostanza alimentare accessoria “liposolubile”. Inizialmente creduto di essere una singola vitamina, sono stati coinvolti due fattori separati. Uno, efficace contro la xeroftalmia, fu chiamata vitamina A; l'altro, efficace contro il rachitismo, fu chiamato vitamina D. Il fattore che prevenne lo scorbuto fu isolato nel 1928. Conosciuto come "C idrosolubile", fu ribattezzato acido ascorbico.

Identificata nel **1920** come “fattore” anti-rachitismo da **Elmer Mc Collum**

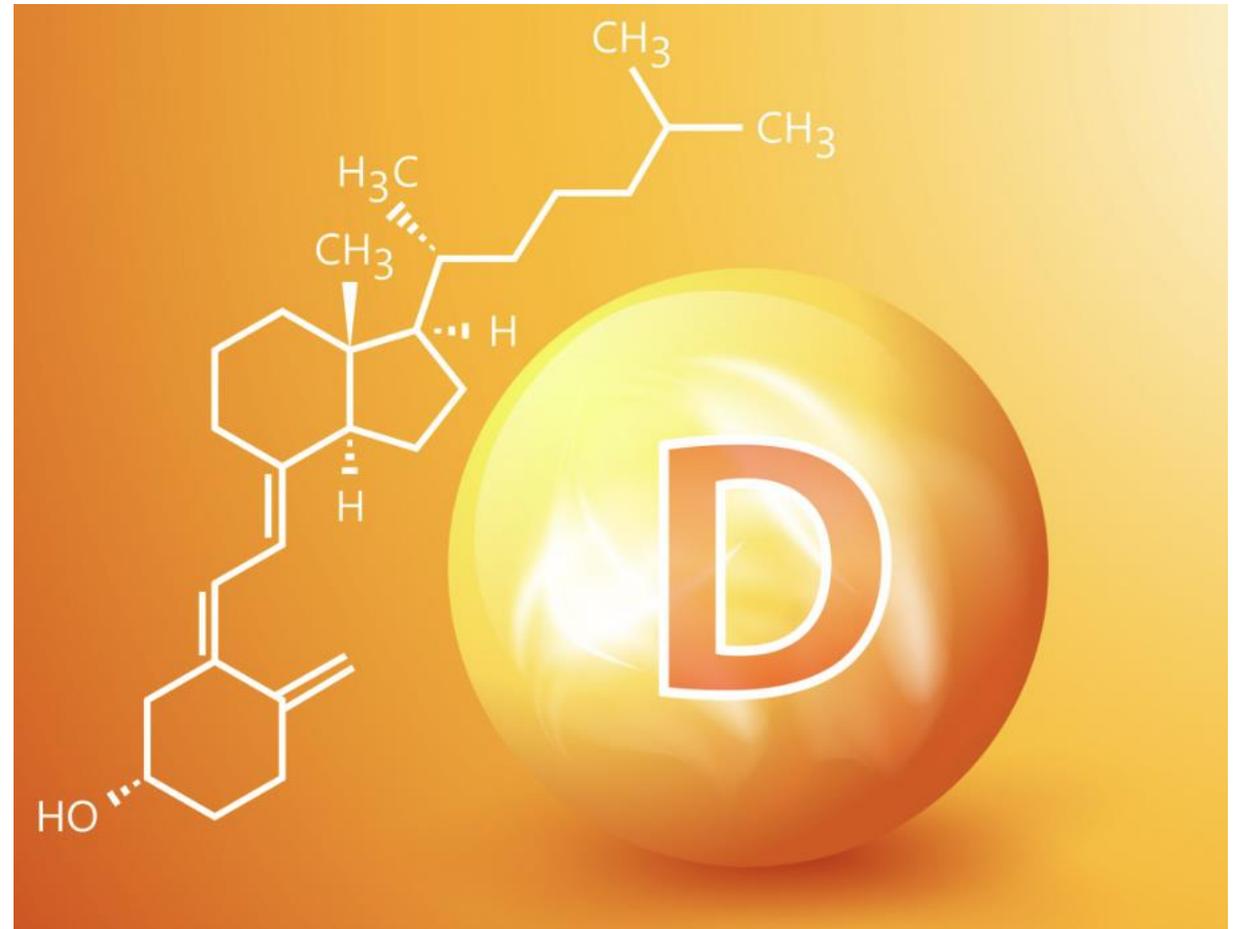
Harry Goldblatt (1891-1977) e la ricerca sulla vitamina D

La trasformazione del precursore della vitamina D (7-deidrocolesterolo) da parte degli UVB è stata scoperta nel 1923 da Harry Goldblatt e Katherine Soames, ricerca poi sviluppata da Alfred Fabian Hess e Mildred Weinstock.

La vitamina D è un ormone

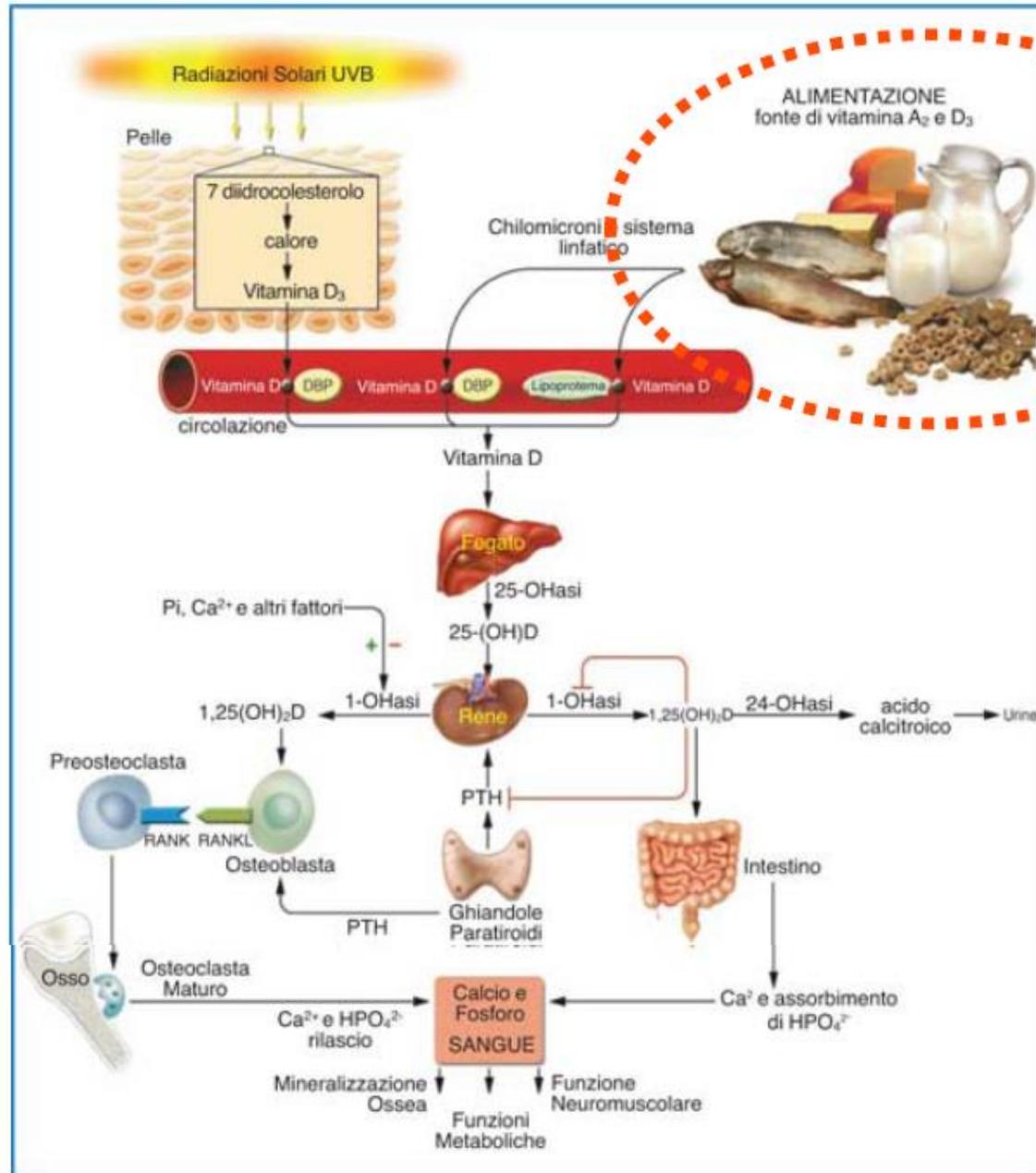
La vitamina D oggi Interesse crescente per 2 motivi:

- 1) Carezza di Vitamina D universalmente riscontrata
- 2) Rilevamento di recettori per la vitamina D in numerosi distretti corporei; attività pleiotropica: da vitamina a **ORMONE**





80%
→



20%



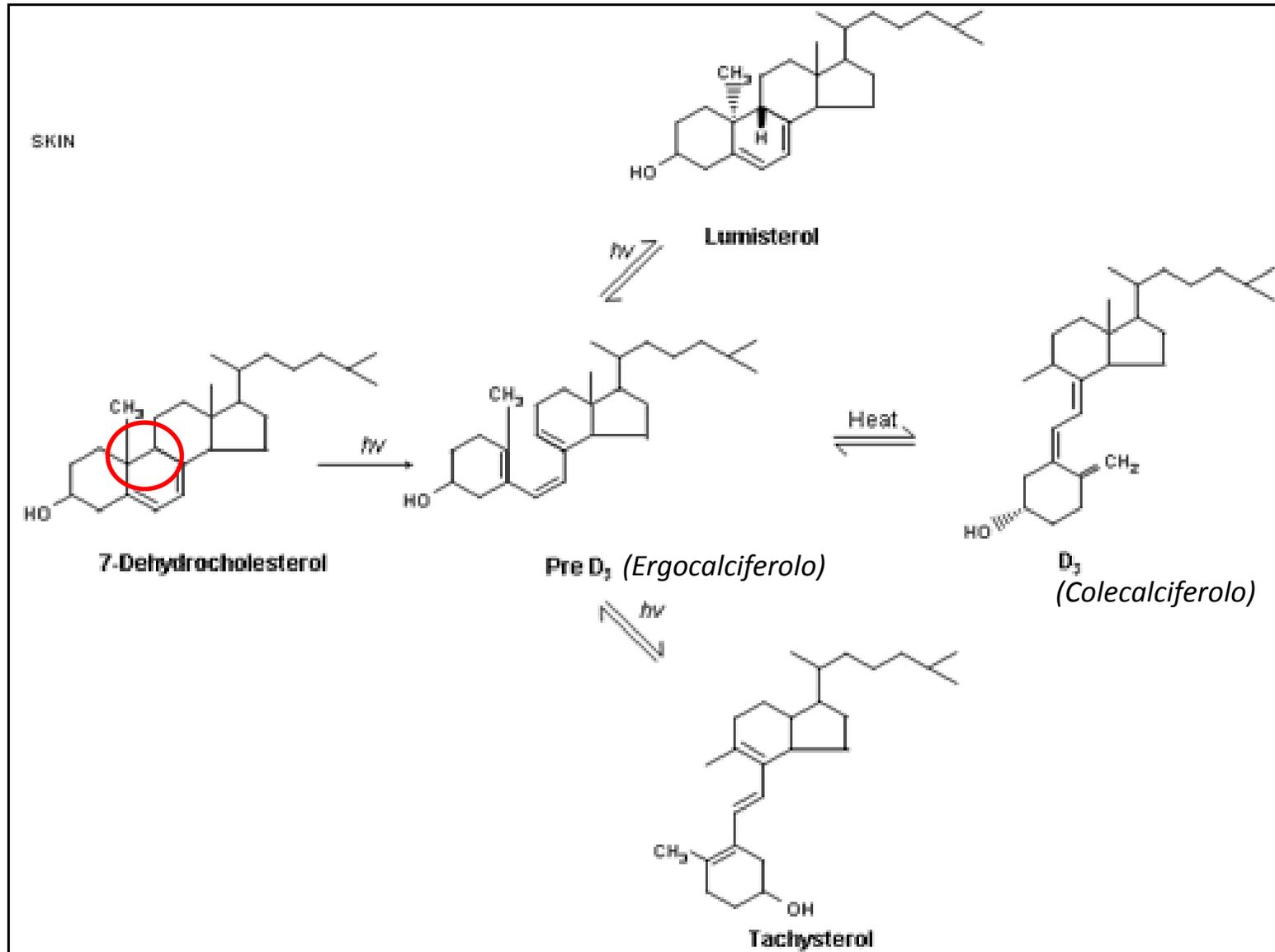
Fonti

- salmone fresco naturale (ca 100 g)
- salmone fresco coltivato (ca 100 g)
- salmone in scatola (ca 100 g)
- sardine in scatola (ca 100 g)
- sgombro in scatola (ca 100 g)
- tonno in scatola (ca 100 g)
- olio di fegato di merluzzo (1 cucchiaio)
- funghi shiitake
 - freschi (ca 100 g)
 - seccati al sole (ca 100 g)
- rosso d'uovo

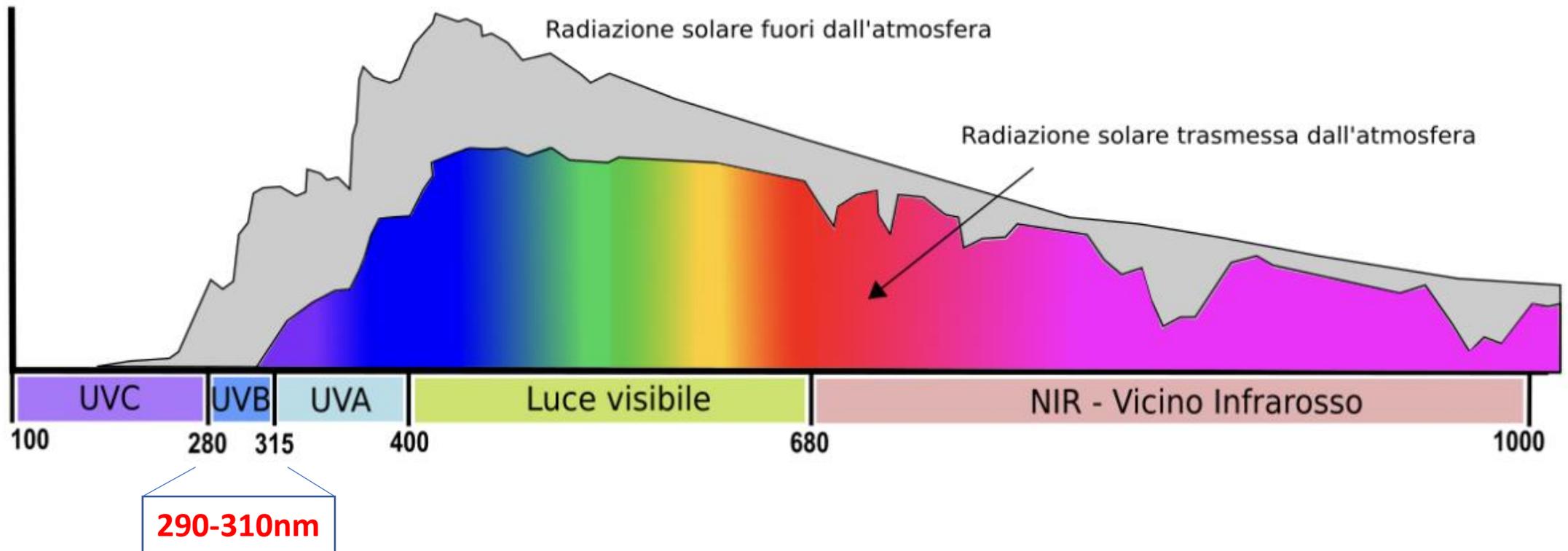
Contenuto in vitamina D

- ca 600-1.000 UI di vitamina D3
- ca 100-250 UI di vitamina D3 o D2
- ca 300-600 UI di vitamina D3
- ca 300 UI di vitamina D3
- ca 250 UI di vitamina D3
- ca 230 UI di vitamina D3
- ca 400-1.000 UI di vitamina D3

- ca 100 UI di vitamina D2
- ca 1.600 UI di vitamina D2
- ca 20 UI di vitamina D2 o D3



DBP
(85-88%)
Albumina
(12-15%)





A livello individuale
il contenuto di
melanina della
cute può
interferire con la
produzione di
vitamina D da
parte della cute

FOTOTIPO	CAPELLI	PELLE	EFLIDI	USTIONE SOLARE	ABBRONZATURA
TIPO 0 	Bianchi o da bebè	Albino	0	Sempre +++	Mai
TIPO 1 	Rossi	Molto chiara, lattiginosa	Molte +++	Sempre ++	Mai
TIPO 2 	Blondi	Chiara	Presenti ++	Sempre +	Leggera
TIPO 3 	Biondo scuro o castano	Medio chiara	Poche +	Frequenti	Dorata
TIPO 4 	Castano o castano scuro	Olivastra	0	Rare	Scura
TIPO 5 	Scuri	Olivastra, mediterranea	0	Molto rare	Molto scura
TIPO 6 	Neri	Nera	0	Mai	Nera

Peroni DG, Boner L. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13:287–292

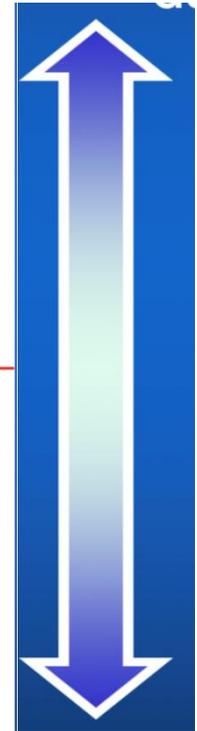
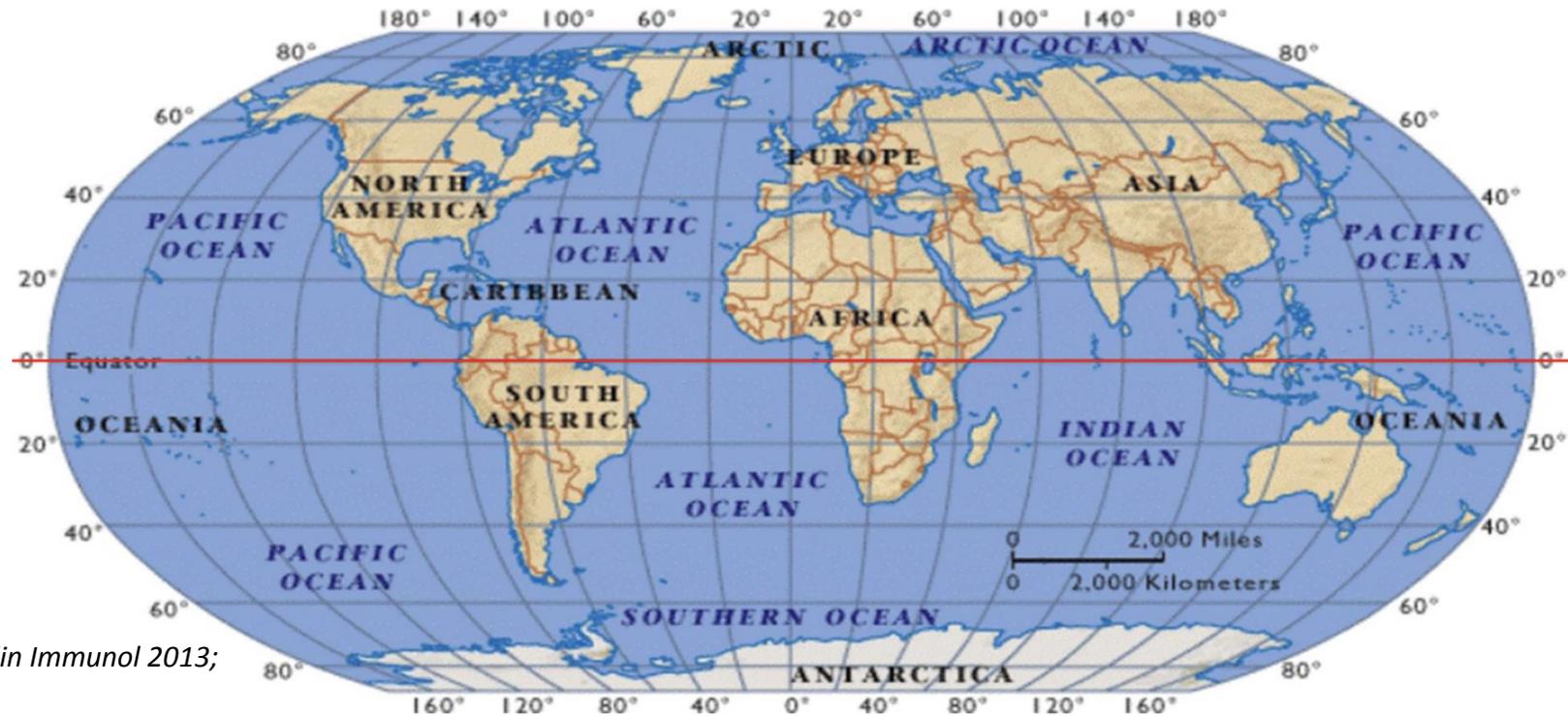
Al-Musharaf S, Al-Othman A, Al-Daghri NM, et al.

Vitamin D deficiency and calcium intake in reference to increased body mass index in children and adolescents.

Eur J Pediatr 2012; 171:1081–1086.

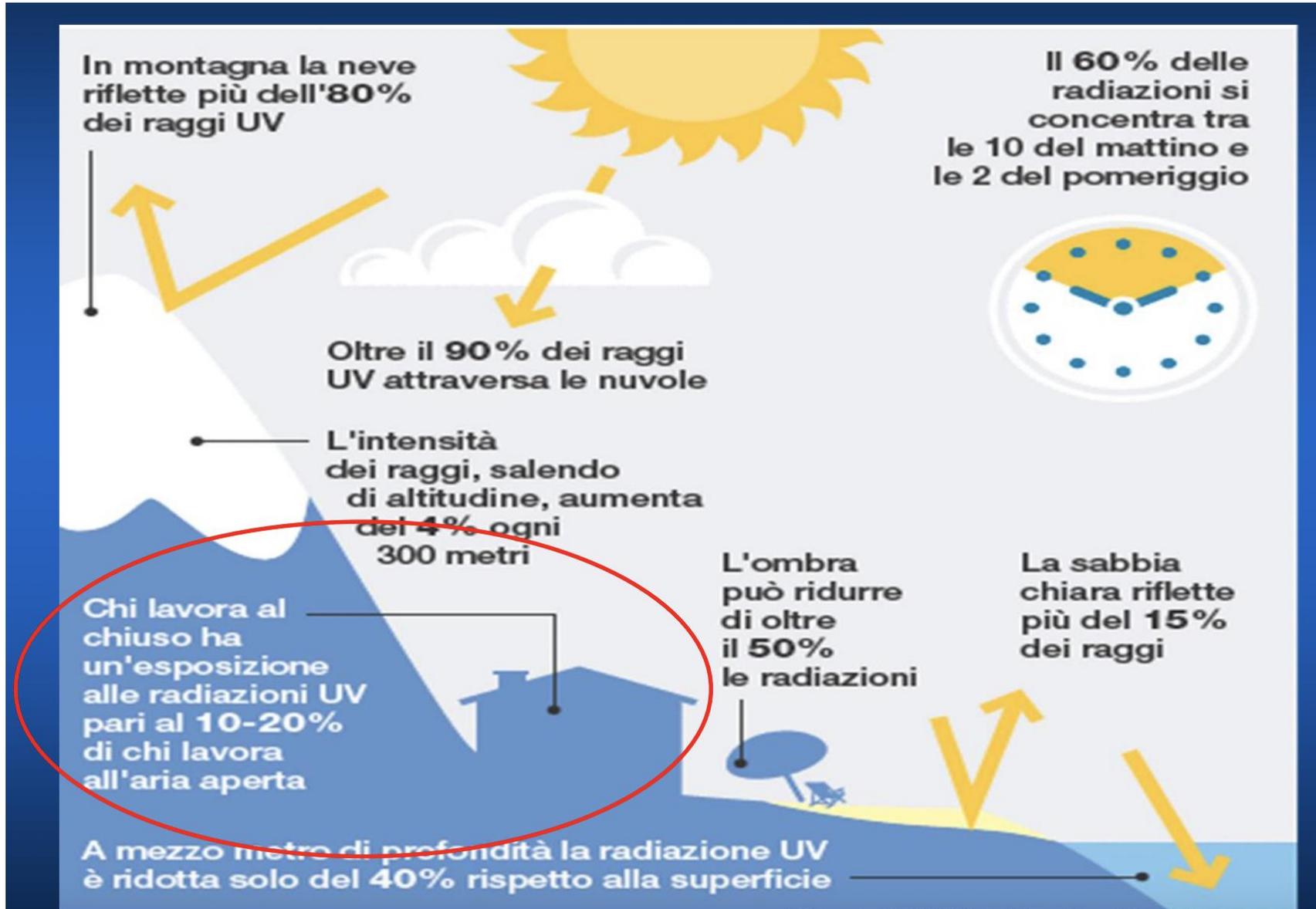
i livelli di vitamina D sono chiaramente associati con l'intensità e la durata di esposizione a UVB determinata

- dalle stagioni: più bassi in inverno e più alti in estate
- dalla latitudine: inversamente con la distanza dall'equatore



Peroni DG, Boner L. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13:287–292

Al-Musharaf S, Al-Othman A, Al-Daghri NM, et al.
Vitamin D deficiency and calcium intake in reference to increased body mass index in children and adolescents.
Eur J Pediatr 2012; 171:1081–1086.





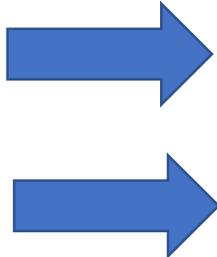
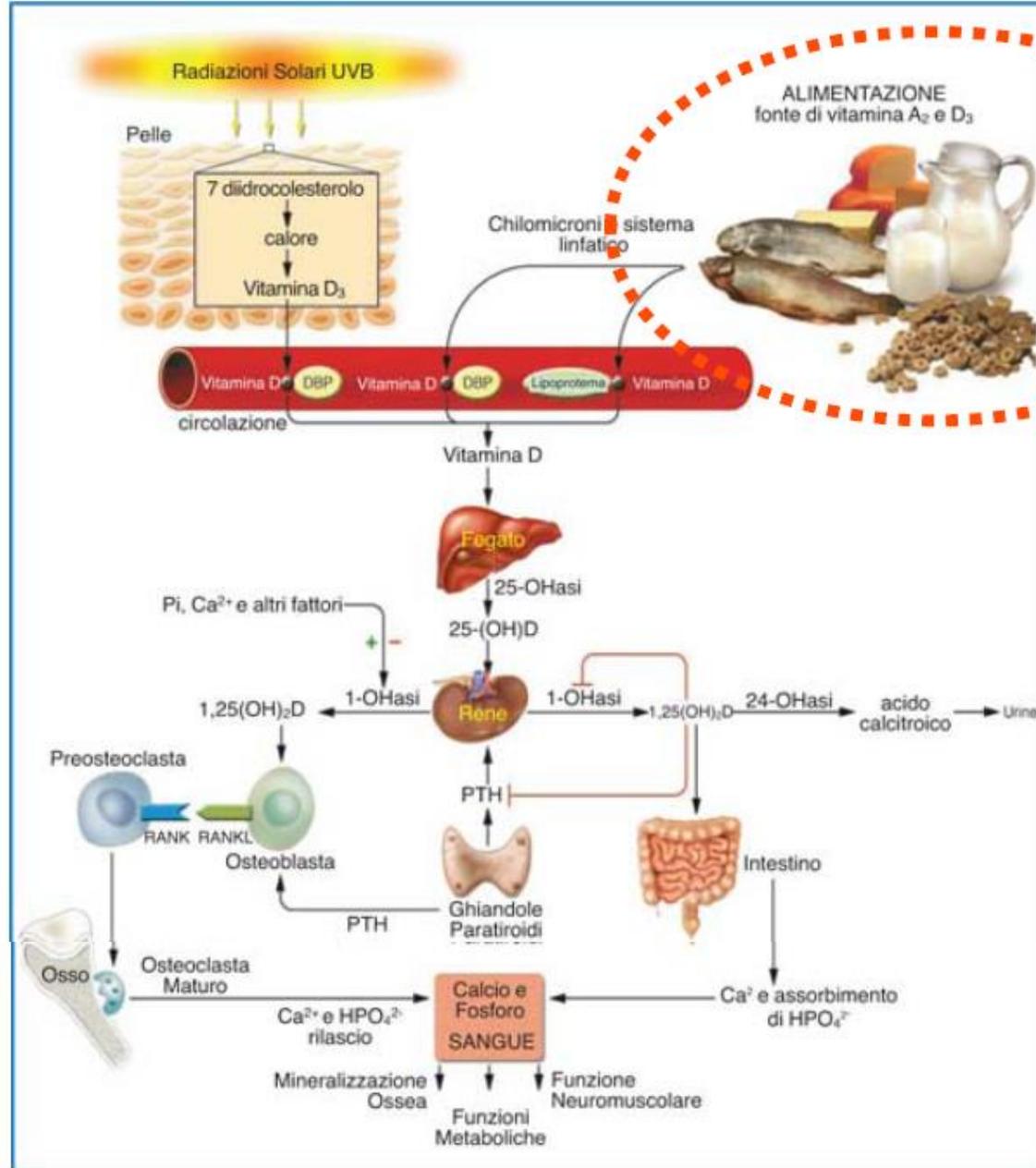
Vitamina D
**Tutto ciò che avreste
voluto sapere e non avete
mai osato chiedere**

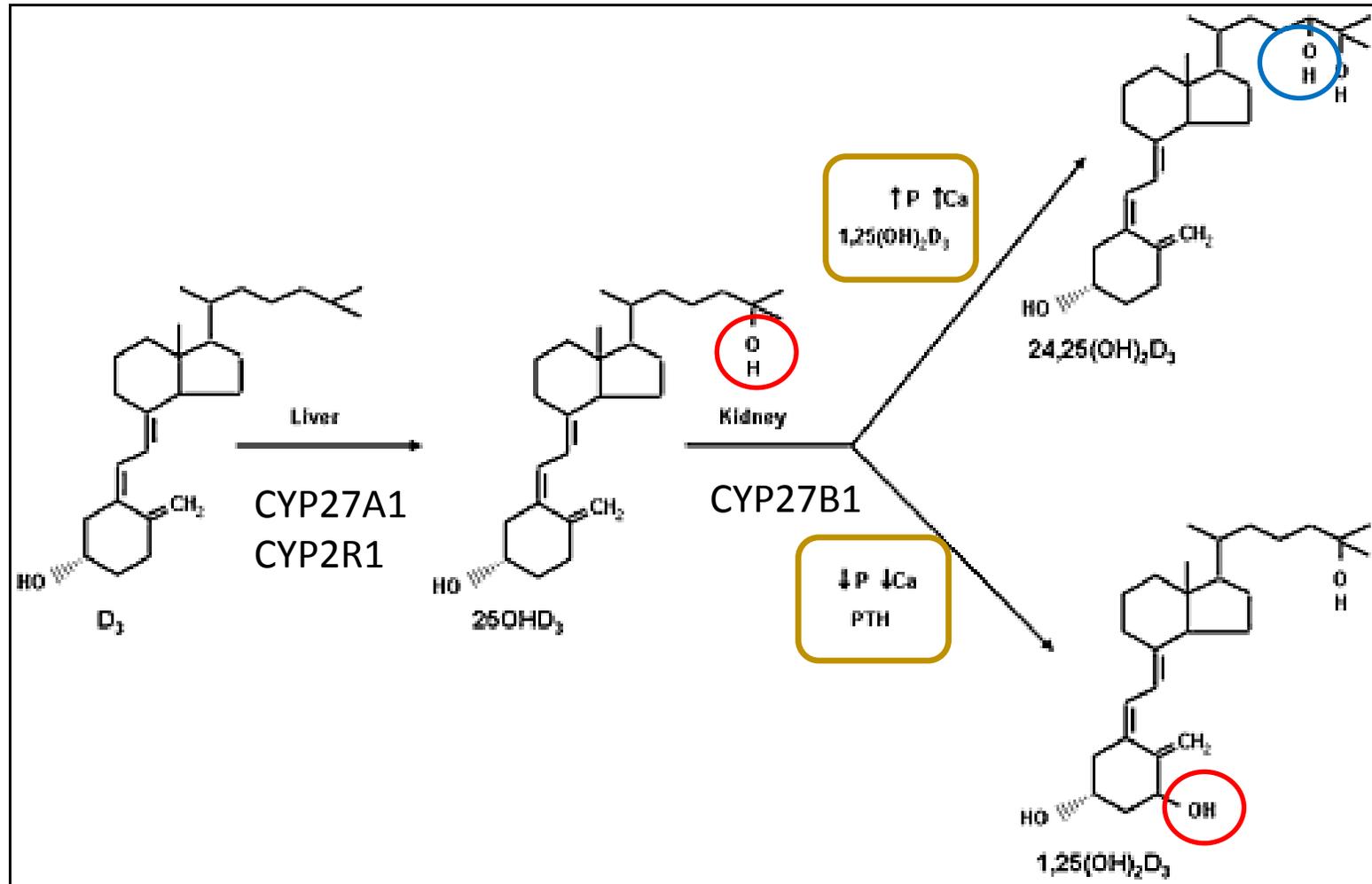
Maria Luisa Brandi, Raffaella Michieli

TABELLA I.

Le principali cause di carenza di vitamina D (da Alshahrani et al., 2013, mod.).

Causa	Esempio
Sintesi cutanea ridotta	Protezione solare, pigmento della pelle, stagione/ora del giorno, invecchiamento
Diminuzione assorbimento	Fibrosi cistica, malattia celiaca, morbo di Crohn, bypass gastrico, farmaci che riducono l'assorbimento del colesterolo
Aumento del sequestro	Obesità (BMI > 30)
Aumento del catabolismo	Anti-convulsivanti, glucocorticoidi
Allattamento al seno	Senza supplementazione di vitamina D
Diminuzione della sintesi di 25-idrossivitamina D	Insufficienza epatica
Aumento della perdita urinaria di 25-idrossivitamina D	Proteinuria nefrosica
Diminuzione della sintesi di 1,25-diidrossivitamina D	Insufficienza renale cronica
Malattie ereditarie	Resistenza alla vitamina D







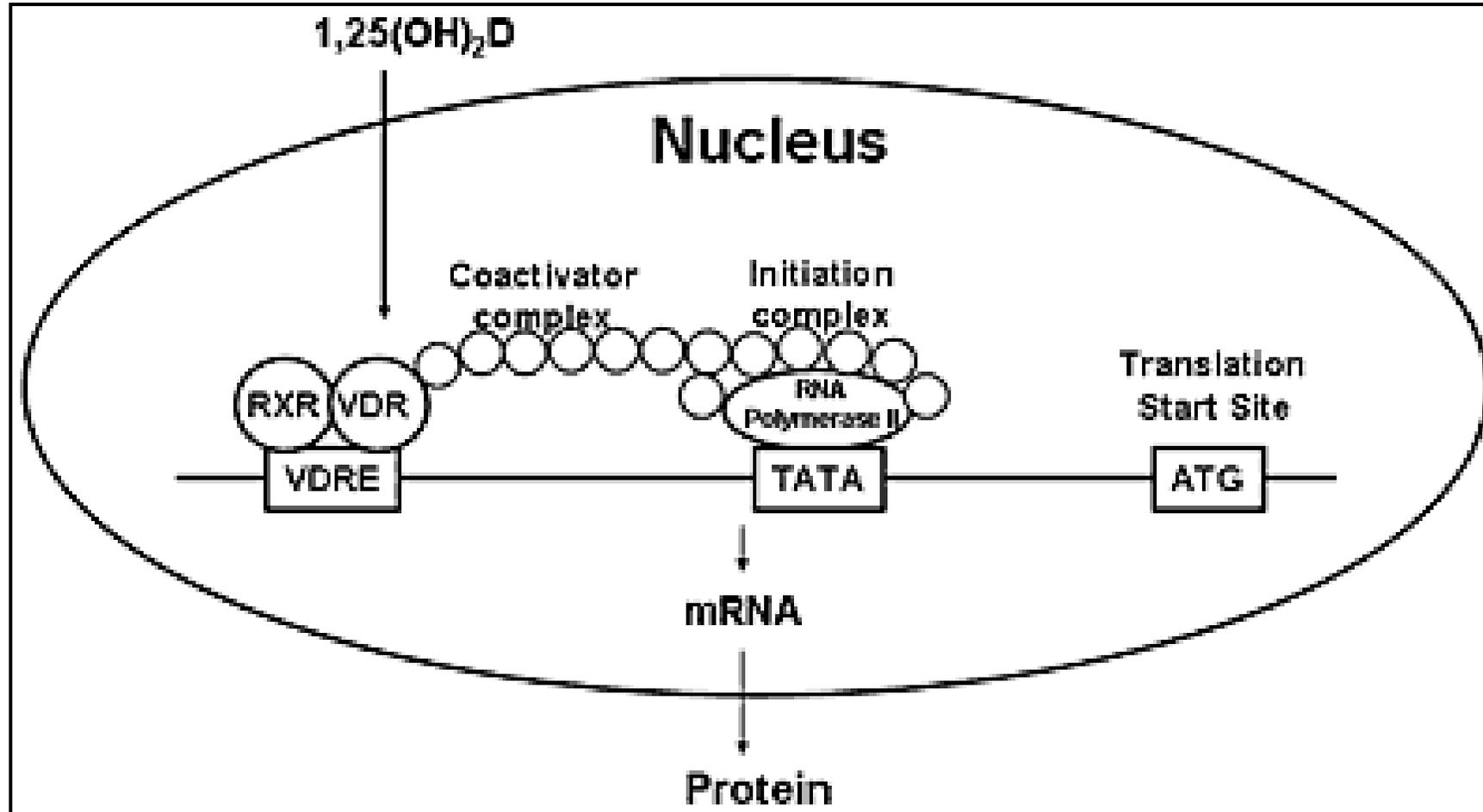
ORDINE
DEI MEDICI CHIRURGHI E
DEGLI ODONTOIATRI - VICENZA



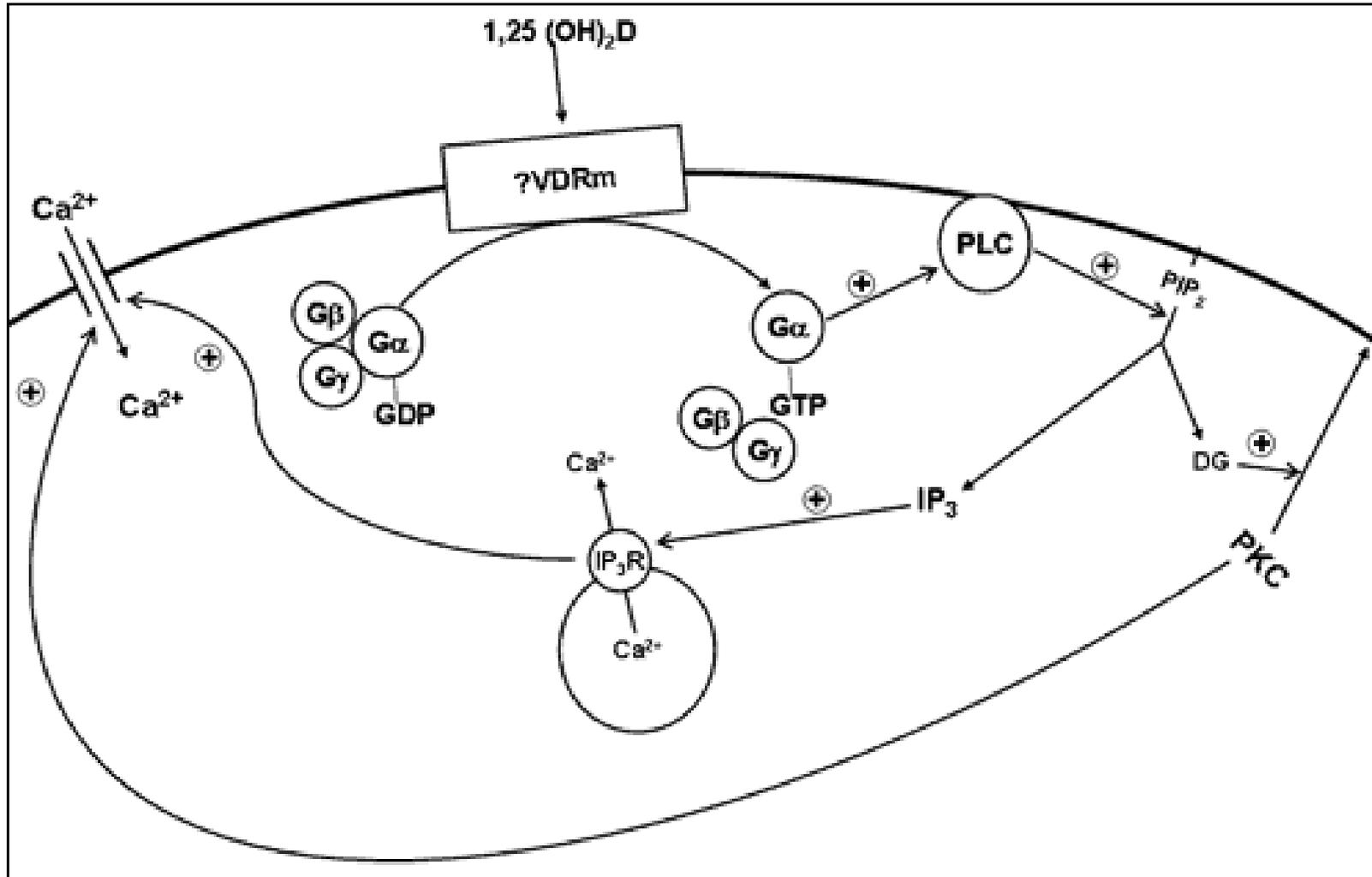
AZIONE DELLA VITAMINA D

10verno 2023

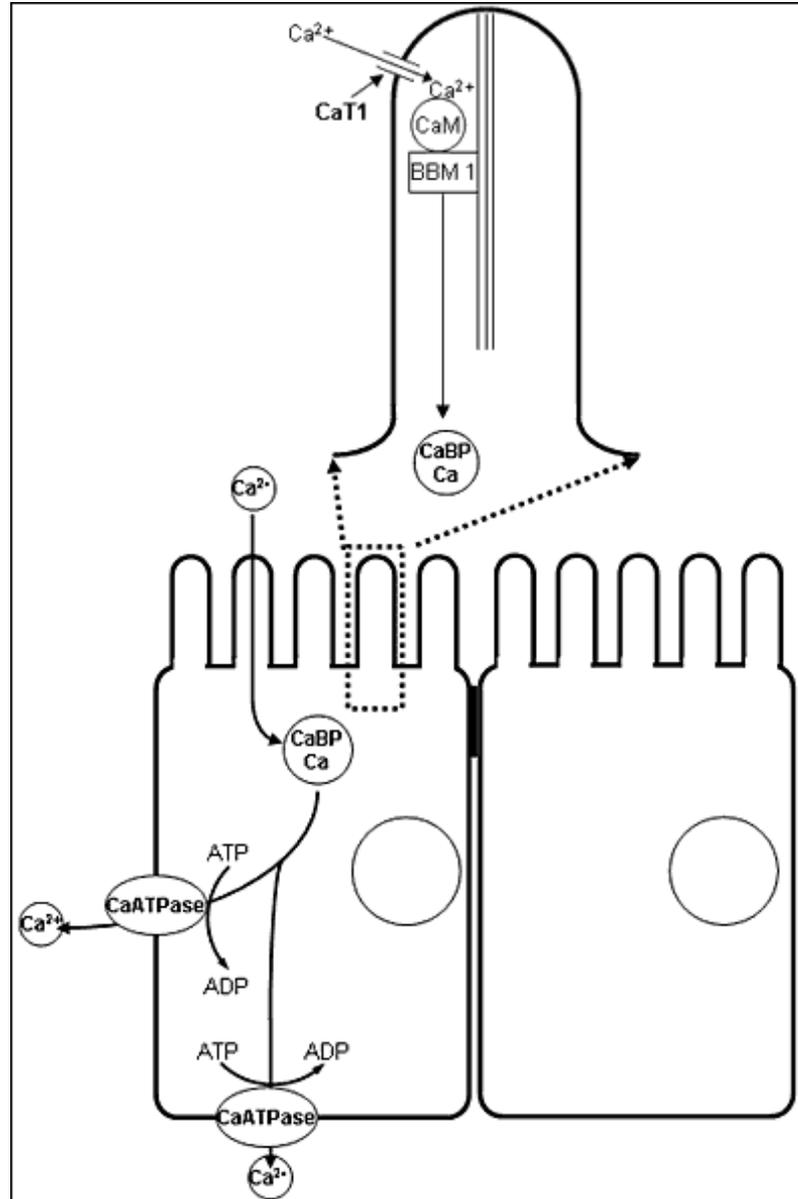
Azioni genomiche della VITAMINA D



Azioni **NON** genomiche della **VITAMINA D**

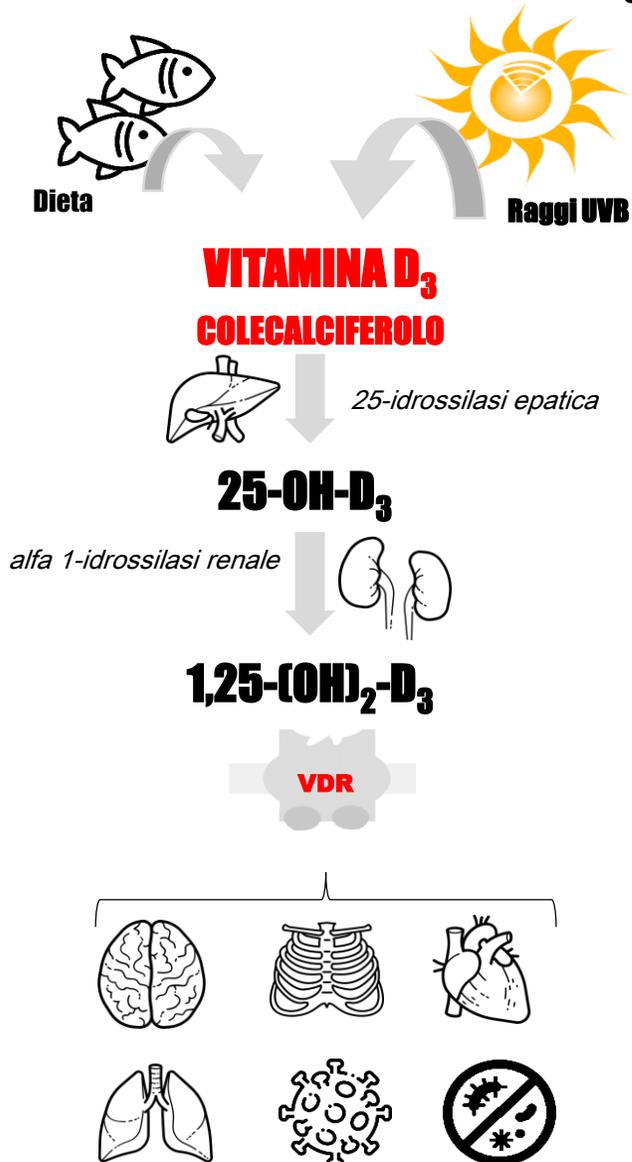


PLC fosfolipasi C
PIP2 fosfatidilinositolo
IP3 inositolo trifosfato
DG diacil glicerolo
PKC protein chinasi





METABOLISMO DELLA VITAMINA D₃



La Vitamina D₃, svolge un ruolo chiave nella regolazione:

- omeostasi del calcio e del fosfato
- proliferazione e differenziazione cellulare
- efficienza del sistema immunitario e nervoso.

Negli ultimi due decenni sono state scoperte nuove potenziali funzioni biologiche della vitamina D3:

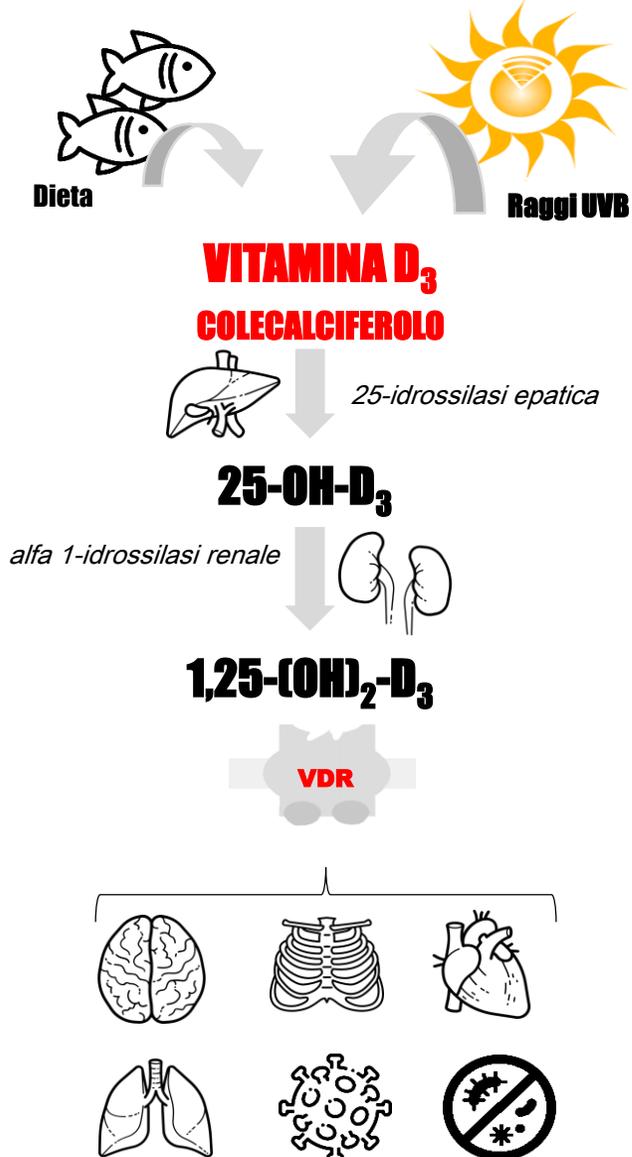
- protezione contro le malattie cardiovascolari, diabete e cancro del colon-retto
- attività neuro-protettiva, riduzione dello stress ossidativo e disintossicazione da xenobiotici
- attività antimicrobica e antinfiammatoria.

La vitamina D esplica le sue funzioni biologiche attraverso il legame del calcitriolo ai recettori della vitamina D (VDRs).

L'ampia distribuzione di VDRs in tutti i tipi di cellule spiegherebbe le molteplici azioni della Vitamina D₃ sui diversi tessuti.



METABOLISMO DELLA VITAMINA D₃



Molte cellule esprimono solamente il VDR e sono pertanto semplici organi bersaglio della 1,25(OH)₂D prodotta altrove, alcune cellule (es macrofagi e placenta) esprimono sia il VDR che il citocromo CYP27B1, a supporto di un ruolo intracrina della vitamina D

Adams JS, et al. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. Arch Biochem Biophys 2012, 523: 95-102.

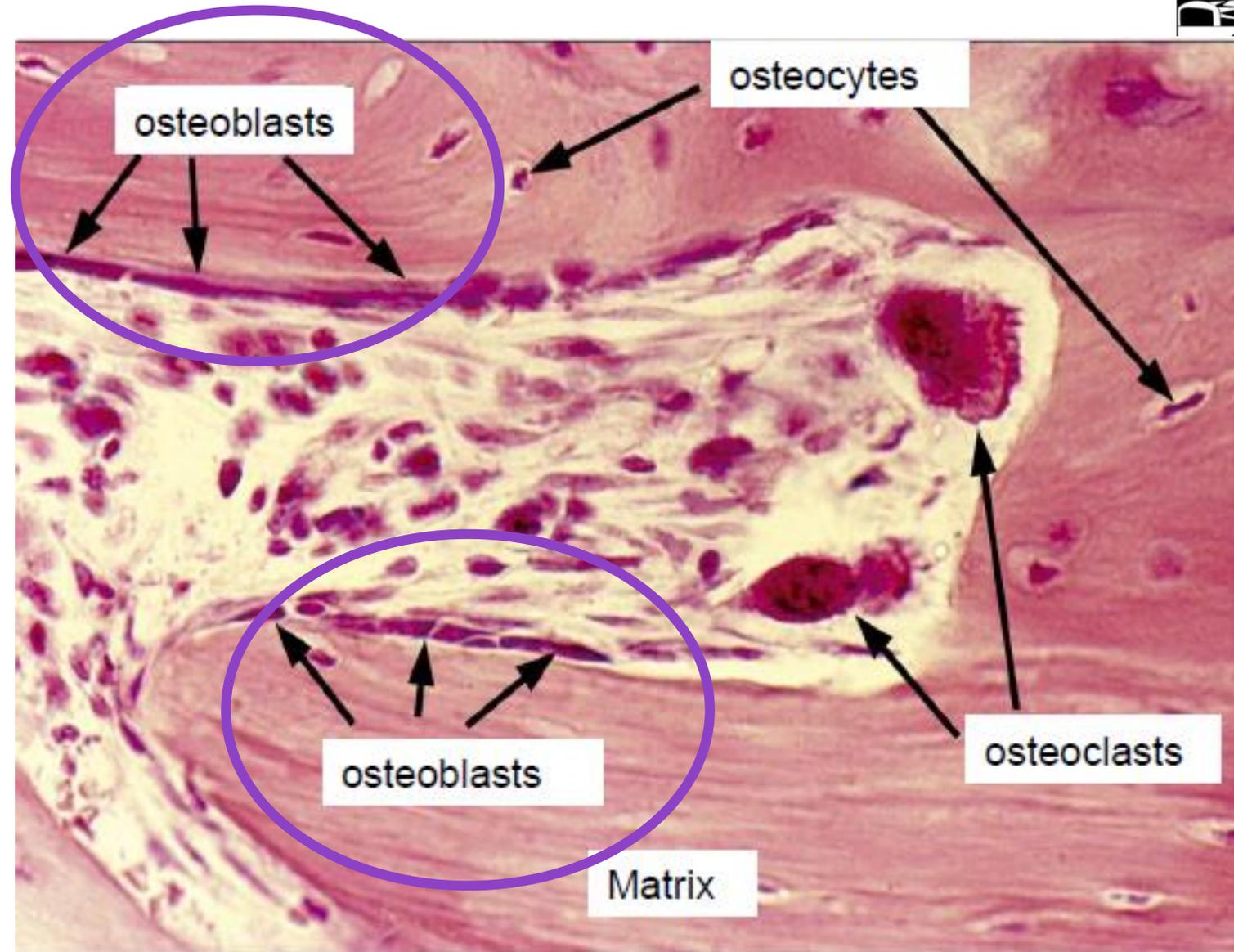


TABELLA II. Tessuti che esprimono recettori della vitamina D (da Norman, 2008, mod.).		
Adipe	Rene	Ipofisi
Surrene	Fegato (nel feto)	Placenta
Osso	Polmone	Prostata
Midollo osseo	Linfociti B e T	Retina
Cervello	Muscolo cardiaco	Cute
Mammella	Muscolatura embrionale	Stomaco
Cellule neoplastiche	Muscolatura liscia	Testicolo
Cartilagine	Osteoblasta	Timo
Colon	Ovaio	Tiroide
Epididimo	Cellula beta-pancreatica	Utero
Follicolo pilifero	Paratiroide	
Intestino	Parotide	

Vitamina D
Tutto ciò che avreste
voluto sapere e non avete
mai osato chiedere

Maria Luisa Brandi, Raffaella Michieli

osteoblasti

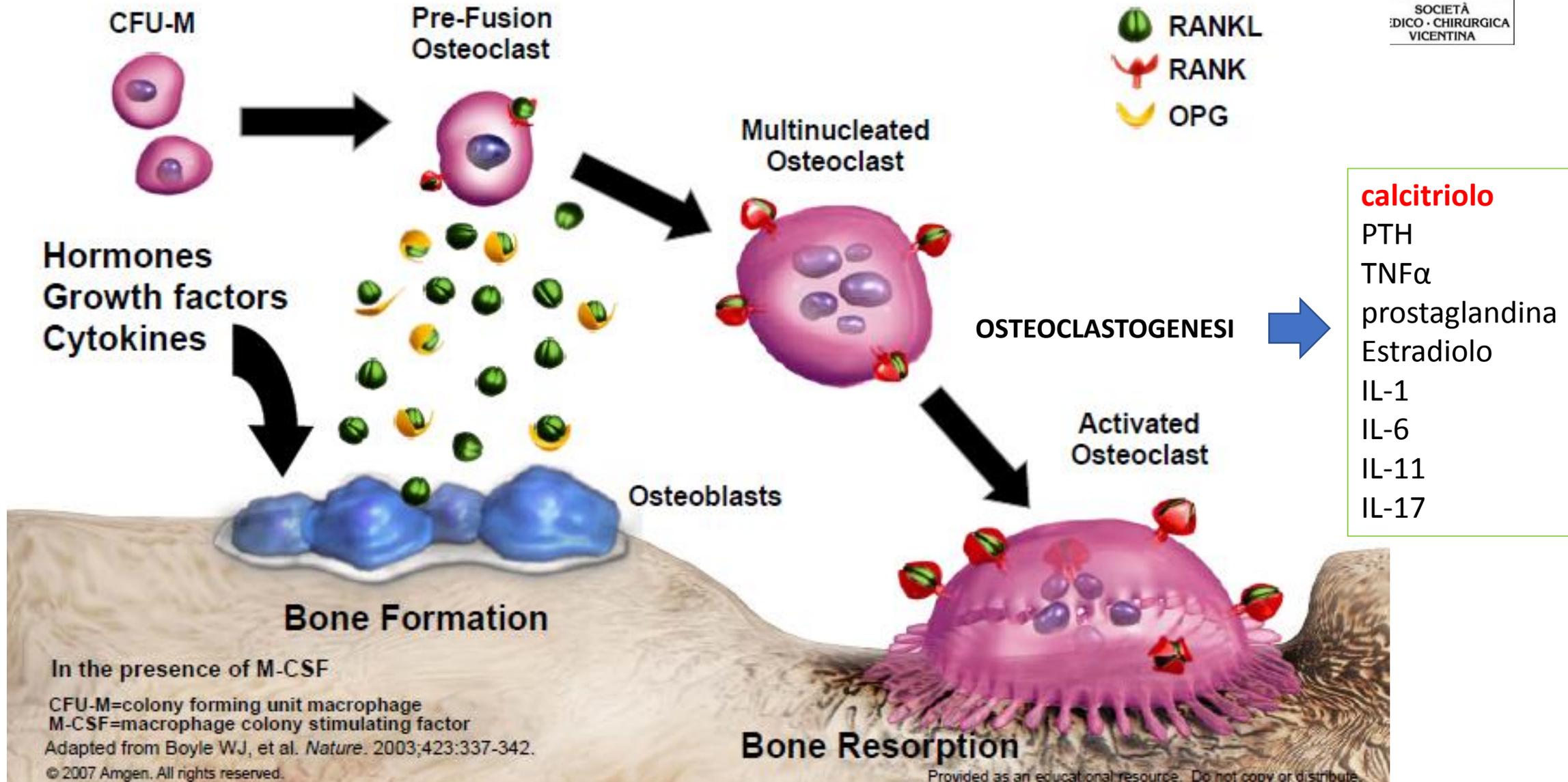




Proteine ossee non collagene



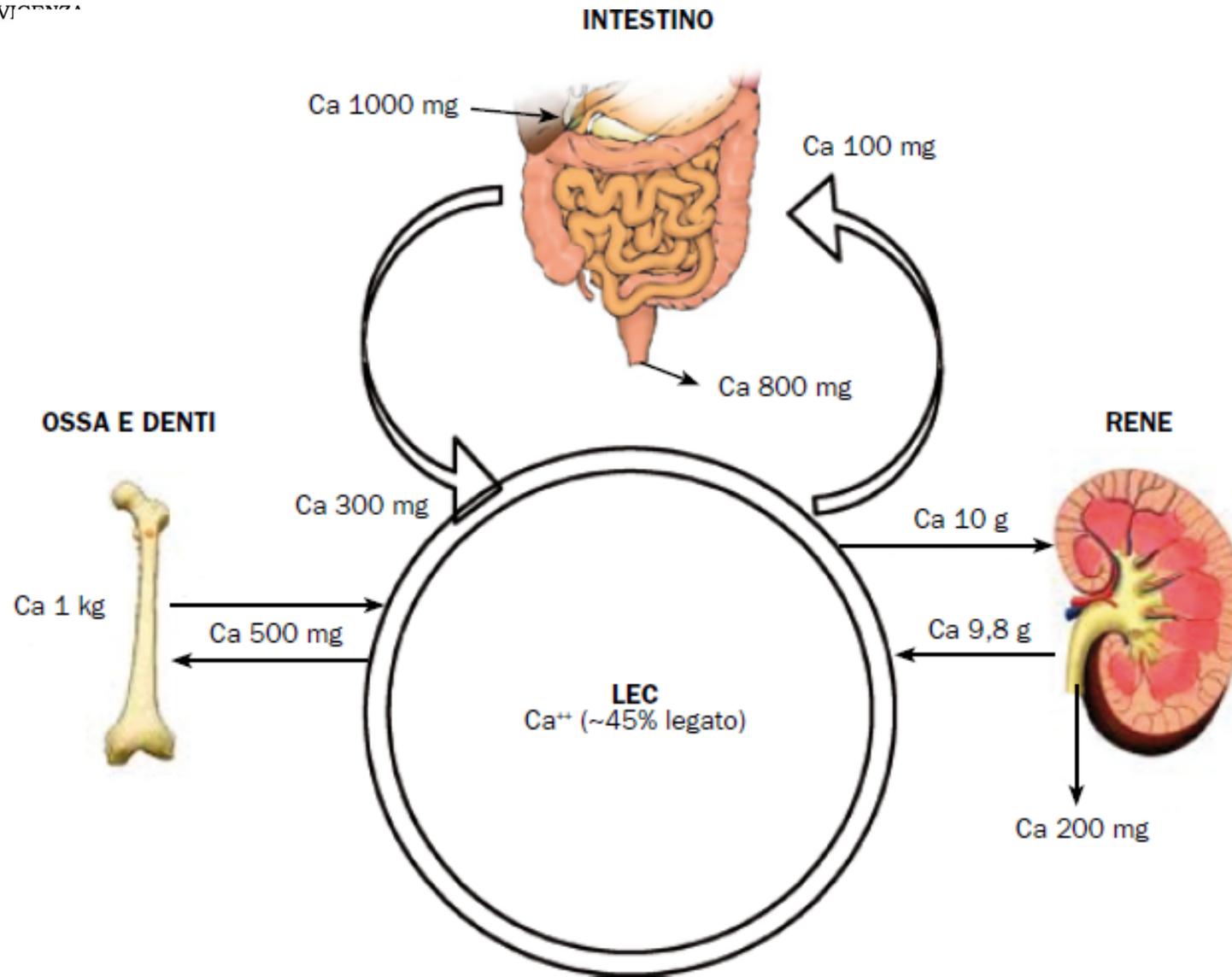
Proteina	Funzione
Osteocalcina	Stabilizza l'idrossiapatite Lega il calcio Chemiotattica per i monociti Regola l'osteosintesi Modula l'insulino-resistenza
<i>Matrix-GLA-protein</i>	Inibisce la mineralizzazione ossea
Osteonectina	Lega calcio, apatite e proteine della matrice Regola l'adesione cellulare
Osteopontina	Adesione cellulare (via sequenza RGD, sequenza aminoacidica Arg-Gly-Asp, sede elettiva di adesione cellulare) Lega il calcio
α_2 -HS-Glicoproteina	Chemiotassi per i monociti Mineralizzazione
<i>Bone Sialoprotein II</i>	Adesione cellulare (via sequenza RGD) Lega il calcio
Propeptide N-terminale dell' α_1 -procollagene tipo I	Residuo del catabolismo del collagene
Biglicano (Proteoglicano I)	Regola la crescita di fibre collagene Mineralizzazione e osteosintesi Lega fattori di crescita
Decorina (Proteoglicano II)	Fibrillogenesi del collagene Lega fattori di crescita
Trombospondina & Fibronectina	Adesione cellulare (via sequenza RGD) Lega fattori di crescita Formazione di idrossiapatite
Fattori di crescita (IGF-I, IGF-II), <i>transforming growth factor</i> (TGF)- β , <i>bone morphogenetic proteins</i> (BMPs)	Differenziazione, proliferazione e attività degli osteoblasti Inducono l'osteosintesi e la sintesi di cartilagine nell'osteogenesi e nella guarigione di fratture





LA VIT. D ELEMENTO ESSENZIALE PER SALUTE E BENESSERE DEGLI ESSERI VIVENTI DATO CHE LA SUA CARENZA E' ALLA BASE DI:

- 1) MALATTIE DELL'OSSO (OSTOMALCIA/OSTEOPOROSI)
- 2) DEBOLEZZA DELLA MUSCOLATURA PROSSIMALE DEGLI ARTI
CON DEFICIT DELL'EQUILIBRIO
- 3) OSTEATROSI
- 4) ALTERAZIONE DELLA FUNZIONE IMMUNITARIA

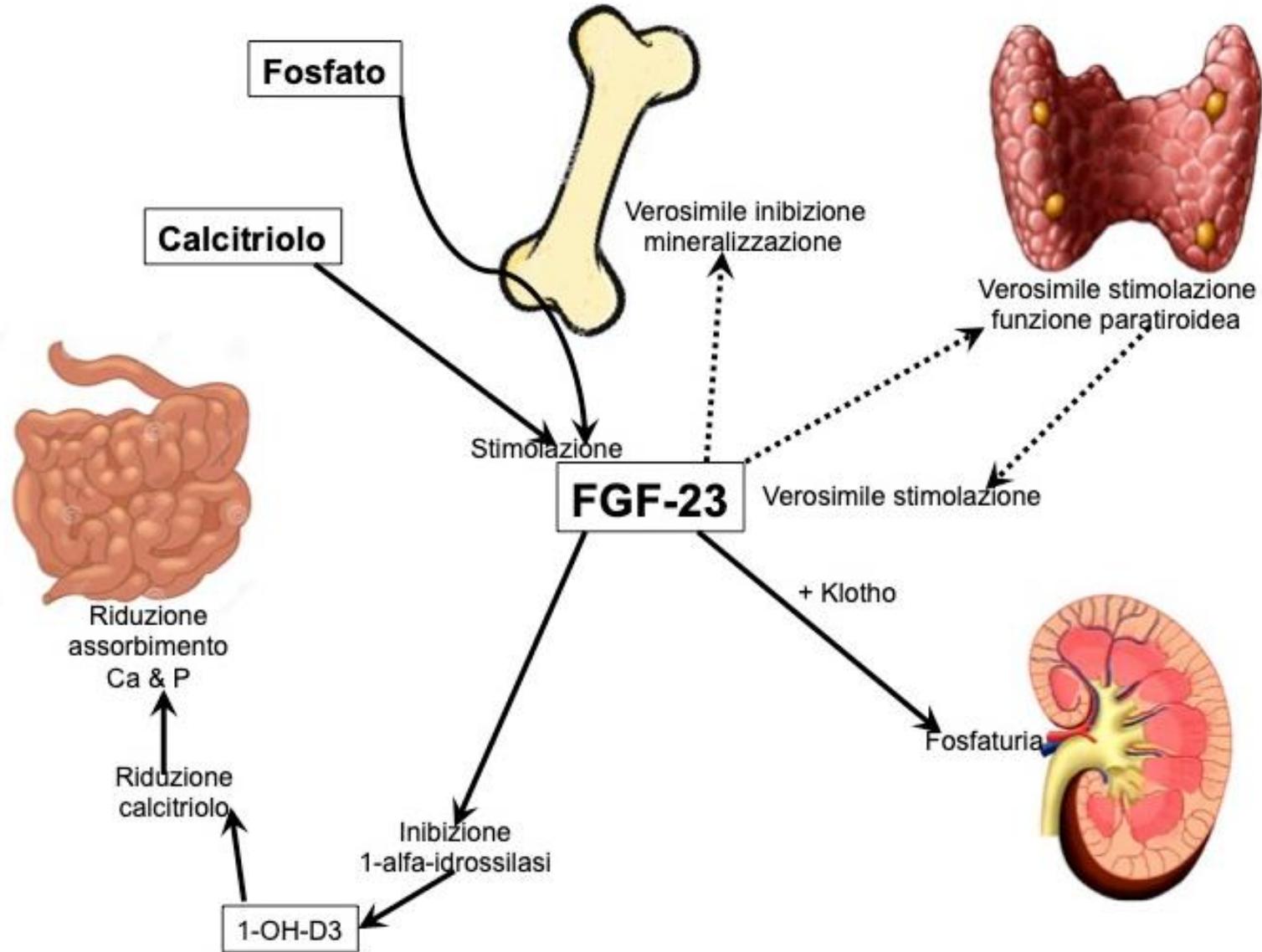


Scambi quantitativi del calcio fra i comparti



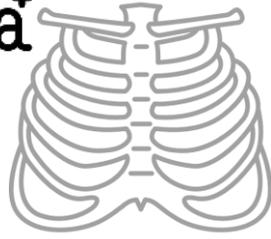
Ormoni fisiologicamente coinvolti nella regolazione del metabolismo fosfocalcico

	Osso	Rene	Intestino
PTH	Stimola il riassorbimento di calcio e fosforo	Stimola il riassorbimento di calcio Attiva 1-alfa-idrossilasi (conversione di 25OHD3 in 1,25OHD3) Inibisce il riassorbimento di fosfato	-
CT	Azione poco rilevante	Azione poco rilevante	-
Calcitriolo	Modulazione non definita	Stimola il riassorbimento di calcio e fosforo	Stimola l'assorbimento di calcio e fosforo





Ca⁺



VITAMINA D₃ E SALUTE DELLE OSSA



La vitamina D₃ regola il metabolismo del calcio e del fosforo.

La carenza di vitamina D₃ causa un inadeguato assorbimento di calcio a livello intestinale ed aumenta l'attività delle fosfatasi.

Inoltre, è stato dimostrato che in caso di carenza di vitamina D₃, le ghiandole paratiroidi producono troppo PTH che contribuisce ad un aumento del riassorbimento dei metaboliti del tessuto osseo (osteoblasti e osteoclasti); ne consegue, una diminuzione della densità minerale ossea che provoca una sensazione generale di stanchezza e debolezza e nei casi più gravi conduce ad osteomalacia e/o osteoporosi.

Pertanto, la carenza di vitamina D₃ è associata ad un aumentato rischio di frattura.

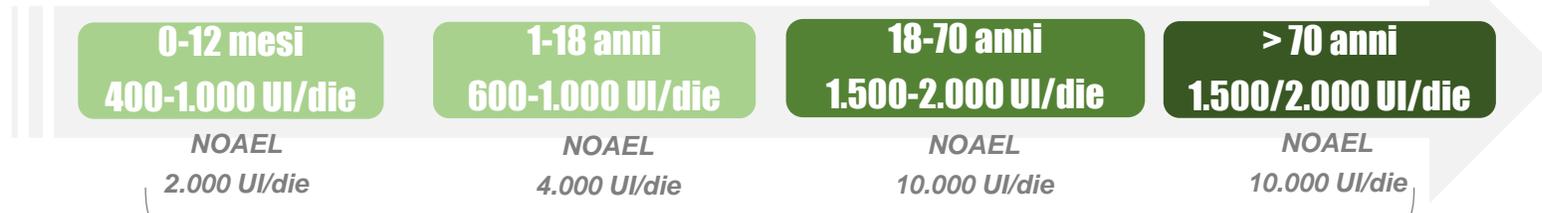


INTROITO GIORNALIERO DI VITAMINA D₃ RACCOMANDATO PER RAGGIUNGERE CONCENTRAZIONI SIERICHE DI 25-OH-D₃ >30 ng/ml



Adulti sani e normopeso che assumono **2.000 UI/die** possono aspettarsi di mantenere livelli sierici di 25-OH-D₃ compresi tra **30-40 ng/ml**.

Coloro che assumono **5.000 UI/die** possono raggiungere e mantenere livelli sierici di 25-OH-D₃ compresi tra **40-60 ng/ml**



NOAEL:
No Observable
Adverse Events Level



GRAVIDANZA
1.500-2.000 UI/die

ALLATTAMENTO
1.500-2.000 UI/die

OBESI (18-70 anni)
3.000-6.000 UI/die

OBESI (> 70 anni)
3.000-6.000 UI/die



Review

The Immunologic Profile of Vitamin D and Its Role in Different Immune-Mediated Diseases: An Expert Opinion

Sandro Giannini ^{1,*}, Andrea Giusti ², Salvatore Minisola ³, Nicola Napoli ⁴, Giovanni Passeri ⁵,
Maurizio Rossini ⁶ and Luigi Sinigaglia ⁷

Table 1. Immune-mediated diseases commonly associated with vitamin D deficiency.

Infectious/Pulmonary Diseases	Skin Disease	Rheumatic Diseases	Metabolic	Other
Sepsis	Psoriasis	Rheumatoid arthritis	Type-1 diabetes	Multiple sclerosis
Tuberculosis	Urticaria	Psoriatic arthritis		
COPD	Dermatitis	Ankylosing spondylitis		
Asthma		Systemic sclerosis		
		Lupus		

COPD = chronic pulmonary obstructive disease.

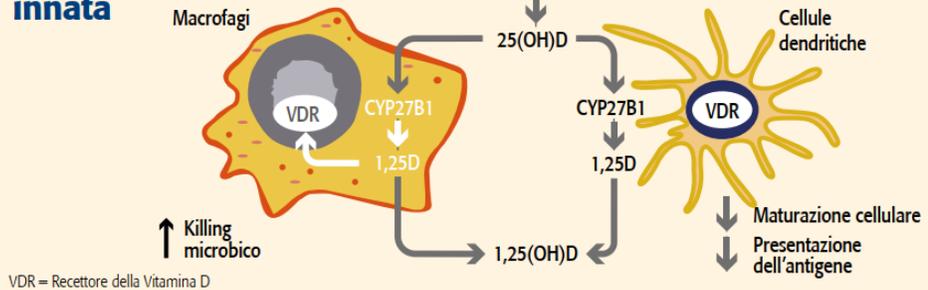


VITAMINA D₃ E APPARATO RESPIRATORIO

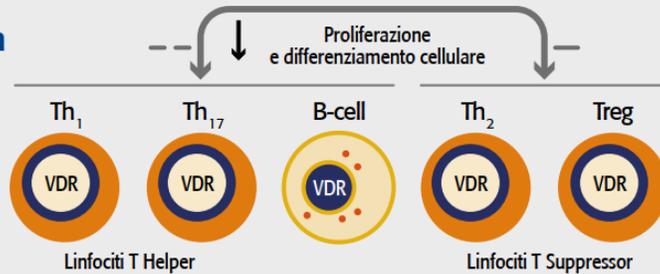
La carenza di vitamina D è un fattore di rischio per le infezioni respiratorie acute (ARI)

Azioni della vitamina D ed espressione del recettore (VDR) nelle cellule del sistema immunitario⁶

Immunità innata



Immunità adattativa



Inoltre, la vitamina D sembra giocare un ruolo importante anche nella produzione di citochine anti-infiammatorie, in grado di ridurre la severità delle polmoniti virali

IMMUNITÀ INNATA.

E' regolata dalla vitamina D attraverso un meccanismo di *upregulation*.

I macrofagi e le cellule dendritiche, attivate da un agente patogeno, sono in grado di convertire la 25-(OH)-D in 1,25-(OH)₂-D (calcitriolo) attraverso l'enzima CYP27B1-idrossilasi.

Il calcitriolo si lega ai recettori VDR presenti sul nucleo di queste cellule aumentandone l'attività antimicrobica, espletata attraverso il rilascio della

catelicidina (peptide antimicrobico, coinvolto nella diretta inattivazione dei virus e nella riduzione del tasso di replicazione virale)

IMMUNITÀ ADATTATIVA.

E' regolata dalla vitamina D attraverso un meccanismo di *downregulation*.

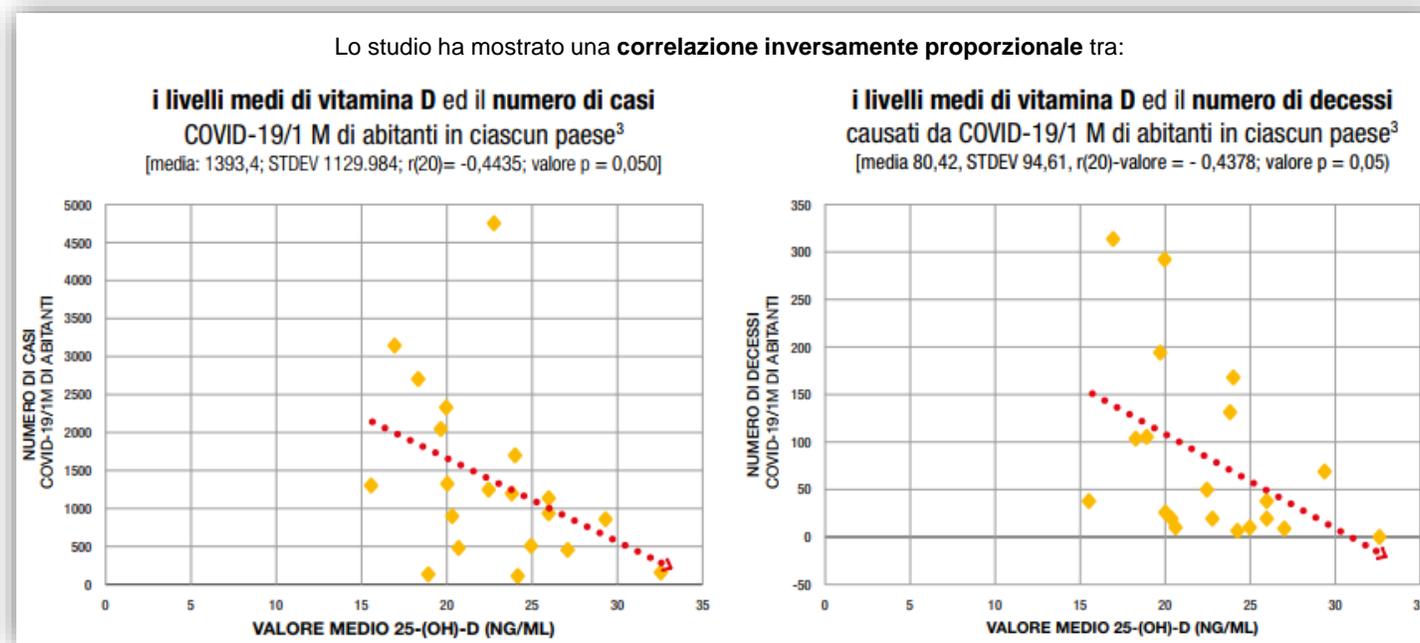
Se presente in elevate quantità, la vitamina D (dopo essere stata convertita in calcitriolo) è in grado di legarsi ai VDR dei linfociti inibendone la maturazione e la proliferazione in Linfociti Th e Ts. **L'inibizione di tale meccanismo**, attenua il rilascio di citochine pro-infiammatorie (*cytokine storm*) ed in particolare dell'IL-6, che conducono ad uno stato di iper-infiammazione dannoso per il tessuto polmonare e causa di conseguente polmonite



VITAMINA D₃ E COVID-19

Recentemente, diversi studi hanno iniziato a chiarire se la supplementazione con vitamina D in dosaggi diversi abbia un'influenza sul decorso della sindrome respiratoria acuta grave causata dal virus COVID-19.

Studio *Ilie. P et al. 2020*



La **correlazione inversamente proporzionale**, osservata nello studio, potrebbe essere spiegata dal ruolo della vitamina D₃ nella prevenzione dell'infezione da COVID-19 o più probabilmente da una potenziale protezione della vitamina D₃ dalle conseguenze più gravi causate dalla malattia



ORDINE
DEI MEDICI CHIRURGHI E
DEGLI ODONTOIATRI - VICENZA



VITAMINA D₃ E COVID-19



Effect of a Single High Dose of Vitamin D₃ on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial

[Igor H. Murai](#), et al

JAMA. 2021;325(11):1053-1060.

doi:10.1001/jama.2020.26848

Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of all cause acute respiratory tract infection and covid-19: phase 3 randomised controlled trial (CORONAVIT)

David A Jolliffe,¹ Hayley Holt,^{1,2} Matthew Greenig,¹ Mohammad Talei,¹ Natalia Perdek,¹ Paul Pfeffer,¹ Giulia Vivaldi,¹ Sheena Maltby,¹ Jane Symons,³ Nicola L Barlow,⁴ Alexa Normandale,⁴ Rajvinder Garcha,⁴ Alex G Richter,⁵ Sian E Faustini,⁵ Christopher Orton,^{6,7} David Ford,^{6,7} Ronan A Lyons,^{6,7} Gwyneth A Davies,^{6,7,8} Frank Kee,⁹ Christopher J Griffiths,^{1,2,10} John Norrie,^{11,12} Aziz Sheikh,^{8,11,12} Seif O Shaheen,¹ Clare Relton,¹ Adrian R Martineau^{1,2}

doi: 10.1136/bmj-2022-071230 | *BMJ* 2022;378:e071230 | [thebmj](#)

Prevention of covid-19 and other acute respiratory infections with cod liver oil supplementation, a low dose vitamin D supplement: quadruple blinded, randomised placebo controlled trial

BMJ 2022 ; 378 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071245> (Published 07 September 2022)

doi: 10.1136/bmj-2022-071245

NESSUN EFFETTO !

loverno 2023



VITAMINA D₃ **E CANCRO**

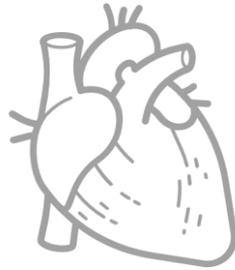
La 1,25(OH)₂D è stata valutata per la sua **potenziale attività antitumorale** in studi su animali e cellule per quasi 40 anni.

La base accettata è che il legame della vitamina D al VDR, nella prevenzione e nel trattamento dei tumori maligni, si traduce in effetti antiproliferativi e pro-differenzianti sulla maggior parte dei tipi cellulari, effetti immunomodulatori che possono contribuire a ridurre la malattia metastatica e il cancro fatale.

(Diaz GD et al. Cancer Res 2000; Scaglione-Sewell BA et al. Endocrinology 2000; Holick MF . N Engl J Med. 2007)

La maggior attenzione è stata rivolta ai tumori della mammella, del colon e della prostata

I dati prospettici di studi controllati randomizzati sono limitati



VITAMINA D₃ E APPARATO CARDIOVASCOLARE

La presenza di recettori VDRs nelle cellule endoteliali, sulla muscolatura liscia dei vasi sanguigni e nei cardiomiociti e la presenza dell'enzima 1 α -idrossilasi nel cuore, confermano **l'azione della Vitamina D₃ sull'apparato cardiovascolare** attraverso:

- **regolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA)**
- **modulazione della risposta infiammatoria e del processo di calcificazione dei tessuti (aterosclerosi)**

Questi processi sono coinvolti nella patogenesi delle malattie cardiovascolari, che includono infarto miocardico, fibrillazione atriale o insufficienza cardiaca.

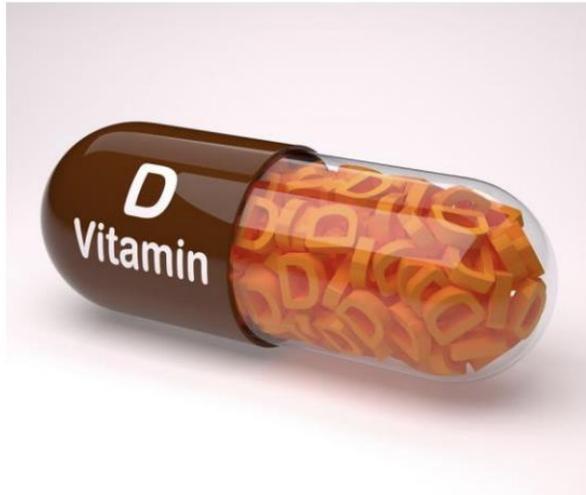
Inoltre, a causa della **carenza di vitamina D₃** si osserva un aumento della concentrazione di PTH, che porta allo **sviluppo di ipertensione, disfunzione dell'endotelio e calcificazione della valvola aortica.**



ORDINE
DEI MEDICI CHIRURGHI E
DEGLI ODONTOIATRI - VICENZA



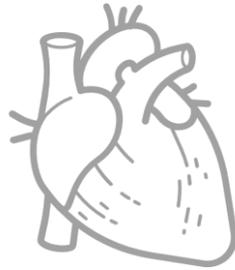
**To D or not to D:
la vitamina D alla luce delle recenti evidenze
scientifiche**



**27 aprile 2023
Sede Ordine dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri - Vicenza**



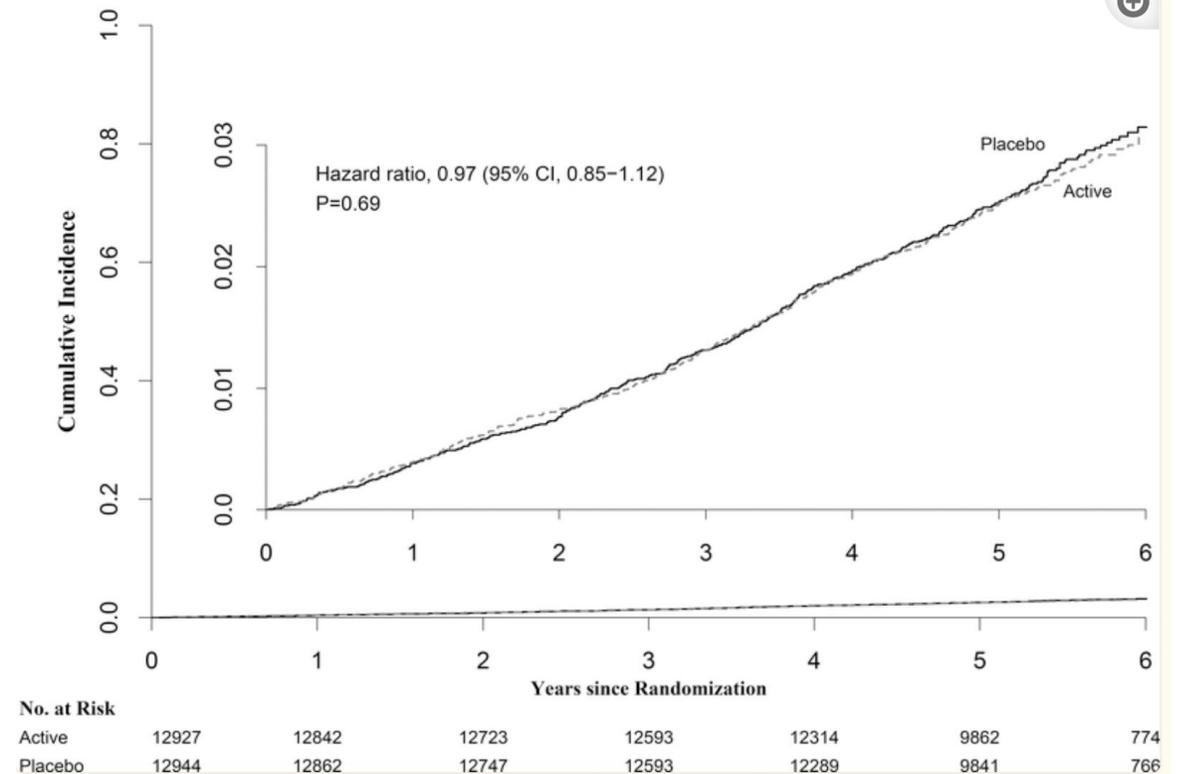
loverno 2023



VITAMINA D₃ E APPARATO CARDIOVASCOLARE

Un ampio studio clinico randomizzato non è riuscito a dimostrare un'efficacia protettiva dell'integrazione di vitamina D nei soggetti con livelli normali di 25OHD rispetto alle malattie cardiovascolari

B Major Cardiovascular Events



Manson JE, et al. Group VR. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(1):33-44.