



NPT NUOVE PROSPETTIVE IN TERAPIA

Registro del Tribunale di Roma n. 337 dell'1/6/1991 - Periodicità semestrale - ©2022 MEDIZIONI S.r.l.

In questo numero:

**Partiamo dalle basi:
cosa sono i diverticoli e quali organi interessano?**

Carlo Fabbri

**Il ruolo della vitamina D3
nella clinica dell'adulto e del bambino**

Paola Catturini

NPT NUOVE
PROSPETTIVE
IN TERAPIA

Anno XXXII - n. 1-2/2022 - gennaio-dicembre
Reg. del Trib. di Roma n. 337 del 1/6/1991
Pubblicazione semestrale

©2022 MEDIZIONI S.r.l.
Direttore Editoriale: Antonio Guastella
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma
Tel. 06.31050390 - 06.31050602
medizioni@medizioni.it - medizioni@ohhtpec.it

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in
alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (RM)

Finito di stampare nel mese di gennaio 2023

Partiamo dalle basi: cosa sono i diverticoli e quali organi interessano?

I diverticoli sono delle estroflessioni sacciformi, che si sviluppano a livello della parete del colon, in particolare al colon sinistro. La diverticolosi è la presenza dei diverticoli, la diverticolite è la presenza di infiammazione a livello diverticolare.

Ma perché si formano? Esiste una predisposizione di nascita o la comparsa di questi sacchetti indesiderati è legata a fattori che dipendono da noi, come lo stile di vita o l'alimentazione?

La formazione dei diverticoli è un processo sostanzialmente legato all'invecchiamento del nostro colon, che perde tonicità. Sicuramente diverse cause concorrono a una diversa predisposizione. Non sappiamo come prevenire la formazione di diverticoli, ma sicuramente dobbiamo concentrarci su come prevenire le complicanze collegate a una malattia diverticolare.

DLS - Diverticoli: fattori di rischio.

• Età
• Sesso femminile
• Ereditarietà
• Sedentarietà
• Obesità
• Dieta povera di fibre e ricca di carni grasse e rosse
• Fumo
• Assunzione di antinfiammatori

I diverticoli sono già di per sé una patologia, come il diabete o l'artrite, o rappresentano solo un rischio, una sorta di anticamera che potrebbe sfociare in una malattia?

Sono una condizione benigna di rischio aumentato per possibile infiammazione ovvero il quadro di diverticolite acuta. L'eventuale sviluppo di diverticolite acuta non è affatto certo, potrebbe accadere ma molti pazienti non sviluppano mai un quadro di questo tipo.

Quindi avere i diverticoli non significa soffrire di diverticolite. Si può essere portatori asintomatici anche

per tutta la vita senza saperlo e senza mai accusare alcun disturbo?

Parlando di diverticoli e sintomatologia bisogna fare prima chiarezza sul quadro clinico che potremmo avere davanti. A parte la diverticolite acuta conclamata si assiste spesso a quadri di malattia diverticolare sintomatica non complicata (SUDD Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease). Quest'ultimo è un quadro molto più subdolo e sfumato, caratterizzato da episodici dolori addominali e discomfort. È un quadro spesso sovrapposto a la cosiddetta Sindrome dell'Intestino Irritabile e sicuramente richiede una attenta valutazione specialistica per ottimizzarne la terapia e valutarne eventuali sintomi di allarme.

In caso di diverticolite acuta conclamata a varia severità dobbiamo sicuramente prestare attenzione a un dolore ingravescente scarsamente responsivo ad antidolorifici, insorgenza di febbre ed eventuale modificazione repentina dell'alvo.

Come e perché avviene il passaggio dalla condizione silente dei diverticoli alla loro manifestazione patologica? E quanto è alto il rischio che questo avvenga?

È un processo complesso che non abbiamo ancora completamente definito. Sappiamo che microbiota e alvo influiscono ma ogni paziente porta una predisposizione all'infiammazione acuta non del tutto ponderabile a priori.

DLS - Incidenza della diverticolite.

I diverticoli:
• Nel 20% dei casi manifestano sintomi
• Nel 10-15% sviluppano la diverticolite

Quali sono i sintomi della diverticolite e come si manifestano? Hanno una progressione graduale o il problema può presentarsi subito in fase acuta?

*Dolore addominale ingravescente
 Repentina modifica dell'alvo
 Febbre
 Tenesmo.*

Partiamo dalle basi:
cosa sono i diverticoli
e quali organi
interessano?

DLS - Diverticolite: i sintomi.

• Dolori o crampi addominali
• Dolore fianco sinistro
• Febbre
• Brividi
• Meteorismo, flatulenza
• Alternanza di stitichezza e diarrea

L'infiammazione dei diverticoli può anche essere episodica e reversibile o è sempre destinata a diventare cronica?

Solitamente è episodica e può accadere una sola volta in tutta l'esistenza o presentarsi plurime volte.

Come si arriva a una diagnosi di diverticolite? Il medico si basa solo su una valutazione dei sintomi o bisogna fare anche degli esami specifici?

La diagnosi è clinica, laboratoristica e radiologica (spesso mediante esecuzione di ecografia addome con studio anse o TC addome con mezzo di contrasto).

Quanto è importante prendere la diverticolite in fase iniziale rivolgendosi subito al medico?

In caso di sintomatologia da diverticolite acuta è necessario recarsi in Pronto Soccorso poiché può trattarsi di un quadro acuto a rapida evoluzione e con rischi anche piuttosto elevati; in caso di malattia diverticolare sintomatica è bene fare riferimento al proprio medico di medicina generale e al proprio specialista per ottimizzare cicli terapeutici a base di antibiotici non assorbibili ad azione endoluminale, probiotici ed eventualmente farmaci ad azione antinfiammatoria (es. mesalazina).

Paola, 52 anni, ci scrive...

Ieri ho effettuato una colonscopia, ma il gastroenterologo non ha potuto completare l'esame perché, a quanto pare, sono piena di diverticoli che impediscono il passaggio della sonda. Mi è stata prescritta una Tac colonscopia virtuale. Di che si tratta? È un esame affidabile?

Risposta:

E veniamo alle cure. Quali sono le terapie previste per la

diverticolite? Possono risolvere l'infiammazione una volta per tutte o il problema può comunque ripresentarsi?

La terapia del quadro flogistico acuto è l'antibioticoterapia integrata con il digiuno e terapia di supporto.

Si può correre ai ripari in anticipo curando la diverticolosi prima che possa degenerare in diverticolite?

Si può mantenere un quadro di ambiente intestinale ottimale mediante cicli di disinfettanti intestinali e probiotici mentre non è raccomandata l'assunzione profilattica di antibiotici.

In quali casi bisogna ricorrere alla chirurgia?

La valutazione chirurgica è sicuramente opportuna in caso di malattia diverticolare che determini substenosi o difficoltà alla usuale fisiologia colica; è buona pratica eseguire un primo colloquio con un chirurgo dopo il secondo episodio di diverticolite acuta.

Le cure combattono l'infiammazione, ma non eliminano i diverticoli e quindi il rischio di una recidiva. Al di là dei farmaci, esiste anche un regime alimentare sconsigliato per chi soffre di diverticolite?

Non vi sono evidenze a oggi che una determinata dieta (ad es. priva di scorie o regimi specifici) riduca significativamente il rischio di diverticolite acuta; l'unico elemento da limitare è l'assunzione di carne rossa e anche l'assunzione di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS).

DLS - Cibi da abolire in caso di diverticolite.

• Spezie
• Cibi piccanti
• Alcolici
• Bevande gassate
• Tè e caffè
• Cioccolata
• Latte
• Semi oleosi
• Legumi

Partiamo dalle basi:
cosa sono i diverticoli
e quali organi
interessano?

A proposito dei cibi da abolire, professore, secondo questo articolo di Repubblica, per chi soffre di diverticolite esisterebbe un modo per non rinunciare del tutto ai legumi: consumarli sotto forma di pasta di farina di ceci, fagioli, piselli o lenticchie. È vero che la pasta di legumi non irrita i diverticoli?

È sempre stato un luogo comune che una alimentazione ricca di semi o scorie vada a comportare una diretta infiammazione del diverticolo; tuttavia, l'infiammazione viene innescata da

processi ben più complessi e quindi come buona norma è bene seguire una dieta varia senza restrizioni.

In chiusura, professore, quali sono le regole fondamentali da seguire sia per prevenire la formazione di diverticoli che per ridurre il rischio di una loro infiammazione?

Avere un alvo regolare, praticando sport e adeguata attività fisica.

Il ruolo della vitamina D3 nella clinica dell'adulto e del bambino

Un po' di storia

La vitamina D, è recentemente assunta agli 'onori della cronaca' almeno in ambito clinico, a causa dell'aumento esponenziale delle prescrizioni, ad un livello tale, per cui AIFA nel 2014 ha deciso di pubblicare un rapporto proprio su questa crescita, ritenuta "anomala", ma si ritiene che le prime nozioni inerenti le proprietà della vitamina D, risalgano addirittura al XVII secolo.

Da questo momento, si susseguirono le scoperte, alle quali faremo un rapido cenno:

- Nel 1650 l'inglese Francis Glisson descrive accuratamente il rachitismo (peraltro noto sin dall'antichità) nel *De rachitade*.
- Nel 1824, in Germania si scopre che l'olio di fegato di merluzzo cura il rachitismo.
- Nel 1890, il Dr. Palm scopre l'azione antirachitica della luce solare.
- Nel 1922, il Dr. Chick e i suoi collaboratori a Vienna scoprono la vitamina D.

Sarà proprio nel ventennio 1910-1930, in concomitanza con l'evoluzione degli studi sulla scienza dell'alimentazione, che verranno scoperte le vitamine e che si farà un importante balzo in avanti nella comprensione della implicazione della vitamina D nello sviluppo del rachitismo.

Cos'è la vitamina D

Sembrerà paradossale, ma la vitamina D a dispetto del 'suo nome', in senso stretto non è definibile come tale visto che non è un cofattore di reazioni enzimatiche o un antiossidante, ma un ormone secosteroideo. Il termine vitamina quindi, è giustificato dal fatto che un suo introito insufficiente è in grado di determinare condizioni carenziali.

Le fonti di vitamina D

È ormai nozione comune che la principale sorgente di vitamina D per l'uomo sia rappresentata dalla luce so-

lare, o meglio dall'esposizione della superficie cutanea al sole; si ritiene che questa pratica possa fornire circa il 90% del fabbisogno di vitamina D nell'uomo. È importante quindi che l'essere umano si esponga ai raggi solari, ma è altrettanto importante sapere come ciò debba essere fatto perché sia produttivo in funzione del fabbisogno della vitamina D: è raccomandabile l'esposizione di braccia e gambe per 5-10 minuti (a seconda della stagione, della latitudine e del fototipo cutaneo), tra le 10 del mattino e le 3 del pomeriggio due volte la settimana.

Questo livello di esposizione alla luce solare, fornisce una adeguata quantità di vitamina D che, immagazzinata nel grasso dell'organismo, viene liberata in inverno.

È però importante comprendere quale sia la correlazione fra raggi solari e vitamina D; la luce solare, penetrando nella cute, converte il precursore 7-deidrocolesterolo in colecalciferolo (o vitamina D3). Esiste anche una seconda forma di vitamina D (D2 o ergocalciferolo) di origine vegetale e di identico significato metabolico, ma meno interessante dal punto di vista terapeutico, in quanto, nessun prodotto di natura vegetale è in grado di fornire quantità interessanti di vitamina D.

Una volta trasformata in colecalciferolo, la vitamina D subisce una metabolizzazione epatica, dando origine alla 25-OH-vitamina D (25-idrossi-vitamina D).

Il passaggio successivo, prevede che a livello renale l'enzima 25-idrossi-vitamina D-1 α -idrossilasi converte l'ormone nella forma metabolicamente attiva (1,25-diidrossi-vitamina D o calcitriolo); bisogna ricordare che questo enzima di conversione, oltre a rappresentare la fonte critica di calcitriolo, è regolato dal paratormone e, studi recenti, ne hanno dimostrato la presenza in molti tessuti con funzione autocrina.

Oltre alla primaria fonte di vitamina D rappresentata, come abbiamo visto, dalla esposizione cutanea ai raggi solari, una possibile quota del fabbisogno può provenire dagli alimenti, soprattutto di origine animale, eccezione fatta per funghi e avocado (Tab. I).

Tabella I.

Alimenti ricchi di vitamina D3	
Alimenti (100 g)	Vitamina D (µg)
• Anguilla affumicata	22
• Aringa	12
• Sardina	11
• Ippoglosso	9
• Salmone selvatico	8,4
• Sogliola	8
• Salmone affumicato	6,3
• Carne macinata, vitello	5
• Margarina	5
• Tonno	4,2
• Platessa	3
• Uova	2,9
• Luccio	2
• Merluzzo	1,8
• Fegato di manzo	1,7
• Formaggio emmental	1,1
• Carne di pollame	1,1
• Panna montata	1,1
• Formaggio fuso	0,9
• Merluzzo nero	0,8

Alimenti ricchi di vitamina D2	
Alimenti (100 g)	Vitamina D (µg)
• Avocado	3,4
• Funghi morchelle	3,1
• Funghi porcini	3,1
• Funghi gallinacci	2,1
• Funghi champignon	1,9

da: Banca svizzera di dati nutrizionali. Versione 5.3 (Internet) disponibile su: <http://lnaehrwertdaten.ch/>

Il ruolo dei recettori della vitamina D

Nell'espletamento delle proprie funzioni, la vitamina D si avvale del legame con un recettore particolare; nello specifico, L'1,25-OH-vitamina D esplica un'ampia gamma di azioni mediante l'interazione con un recet-

tore nucleare denominato VDR. Si crea così il complesso 1,25-OH-vitamina D+VDR, che dà vita ad un complesso eterodimerico con il recettore dell'acido retinoico ed interagisce con i fattori di trascrizione. Studi recenti hanno ipotizzato l'esistenza di un recettore alternativo della vitamina D posizionato, sulla membrana cellulare, che giustificerebbe l'esistenza di risposte rapide alla vitamina D. Infatti si ipotizza che questo recettore dopo l'interazione con l'1,25-OH-vitamina D, sia in grado di attivare una serie di secondi messaggeri in grado di sviluppare immediati effetti cellulari, altrimenti non spiegabili.

La carenza di vitamina D

Se facciamo mente locale a quanto si è ridotto il tempo in cui l'essere umano si espone 'al sole', non è difficile comprendere perché il deficit di vitamina D sia oggi così frequente e comune nelle varie fasce d'età. Nel mondo, oggi, si ritiene che circa un miliardo di persone (soprattutto, ma non solo anziani), sia carente di vitamina D; il dato Italiano non è sicuramente più confortante: tra i 60 e gli 80 anni il 75% della popolazione (e una donna su tre dopo la menopausa) soffre di carenza di vitamina D.

Quando però possiamo, con certezza parlare di 'carenza di vitamina D'? (Tab. II).

In relazione a questo valore di riferimento, le Linee Guida SIOMMMS, hanno dettato le raccomandazioni

Tabella II.

Valori di 25(OH)D <20 ng/ml rappresentano un rischio per la salute scheletrica che comporta ridotta mineralizzazione ossea con aumentato rischio di fratture

Per valori di 25(OH)D <20 ng/ml è giustificato l'inizio della supplementazione di vitamina D

AIFA, Scheda vitamina D - Cittadino, 2019

Tabella III.

Le linee guida SIOMMMS su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D hanno stabilito fabbisogno giornaliero e dosi raccomandate

- Il fabbisogno di vitamina D varia da 1.500 UI/die (adulti sani) a 2.300 UI/die (anziani) e può aumentare con l'età, la massa corporea, la massa grassa e l'apporto di calcio
- L'alimentazione in Italia fornisce circa 300 UI/die, quindi in caso di scarsa esposizione solare devono essere forniti supplementi per 1.200-2.000 UI/die
- In caso di ipovitaminosi, le Linee Guida suggeriscono il trattamento con 50.000 UI/settimana per 2-3 mesi seguito da un mantenimento con un dosaggio fino a 50.000 UI/mese
- La posologia va comunque adattata al grado di ipovitaminosi (carenza/insufficienza) e ai fattori di rischio per frattura

Tabella IV.

IPOVITAMINOSI D NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA ITALIANA

Definizione di stato della vitamina D	ng/ml
• Sufficienza	≥30
• Insufficienza	20-29
• Carenza	<20
• Carenza grave	<10

Il termine ipovitaminosi D si riferisce a livelli sierici di 25(OH)D <30 ng/ml

per quanto concerne il fabbisogno giornaliero e le dosi di vitamina D da assumere (Tab. III).

Se nell'adulto la strategia di intervento è molto chiara e codificata, in ambito pediatrico la situazione si presenta molto più articolata e complessa. Già l'identificazione dello stato carenziale si presenta molto meno fluida (Tab. IV).

Per l'approccio terapeutico al bambino, in relazione ai parametri, ci viene in soccorso il documento di

Tabella V.

APPROCCIO PRATICO ALLA SUPPLEMENTAZIONE DI VITAMINA D PER NEONATI, BAMBINI E ADOLESCENTI ITALIANI

• Gravidanza e allattamento	Si raccomanda la supplementazione con vitamina D in tutte le donne gravide e le donne che allattano fin dall'inizio della gravidanza, per tutta la durata della gravidanza e dell'allattamento.
• 0-12 mesi	Si consiglia l'integrazione di vitamina D per garantire un adeguato stato di vitamina D e per prevenire il rachitismo nutrizionale.
• Pre-termine	Suggeriamo un'assunzione di vitamina D di 200-400 UI/die (inclusa la quantità somministrata tramite nutrizione parenterale, latte materno fortificato o formula per neonati pre-termine).
• 1-18 anni	Garantire un adeguato apporto di vitamina D è particolarmente importante durante l'adolescenza. Raccomandiamo l'integrazione di vitamina D nei bambini e negli adolescenti con fattori di rischio per la carenza di vitamina D. Si consiglia di valutare fattori di rischio modificabili dello stile di vita per carenza, in particolare una ridotta esposizione al sole.

consenso varato da Sip/Sipps/Fimp, con il quale sono stati fissati i termini generali di intervento e lo specifico dei dosaggi per ogni diversa situazione (Tabb. V, VI).

Come si può notare, le indicazioni in pediatria riguardano 'solo' l'aspetto preventivo; ciò è giustificato dal fatto che nella società occidentale, soprattutto per quanto concerne il primo anno di vita, le forme carenziali non raggiungono mai livelli tali da richiedere un trattamento, evitabile con l'adeguata profilassi descritta. In sostanza, la problematica del rachitismo, oggi, nelle nostre realtà sociali può essere considerata un'evenienza rara e, comunque, quando presente, non trattabile con la sola vitamina D.

Tabella VI.

DOSAGGIO	
Fasce di età	Profilassi con vitamina D
• Donne in gravidanza e allattamento	600 UI/die 1.000-2.000 UI/die donne con fattore di rischio per deficit di vitamina D
• 0-12 mesi	400-1.000 UI/die indipendentemente dal tipo di allattamento
• Nati pre-termine (PN<1.500 g) • Nati pre-termine (PN>1.500 g)	200-400 UI/die 400-600 UI/die
• 1-18 anni	600-1.000 UI/die almeno nei mesi con bassa insolazione; si consigliano dosi raddoppiate-triplicate nei soggetti con fattori di rischio.
• 1-18 anni con fattori di rischio obesità, patologie epatiche, malassorbimento intestinale (IBD, celiachia, fibrosi cistica), terapie con farmaci antiepilettici, corticosteroidi, antiretrovirali, antifungini	1.000-1.500 UI/die almeno nei mesi con bassa insolazione

Le possibili cause di carenza di vitamina D

Fino ad ora ci siamo concentrati su cosa sia, come agisca e come si debba mantenere stabile la vitamina D nell'adulto e nel bambino; ma quali sono le cause delle possibili ipovitaminosi nelle varie fasce di popolazione?

- Abbiamo già parlato della ridotta sintesi cutanea:
 - per uso di filtri solari;
 - per naturale invecchiamento (riduzione 7-deidrossicolesterolo cutaneo);
 - stagionalità e latitudine (oltre i 35° di latitudine nord, la vitamina D che può essere sintetizzata da novembre a febbraio è poca o nulla);

- pigmentazione cutanea: la presenza di elevate quantità di melanina, richiede una maggiore esposizione alla luce solare per l'attivazione cutanea della produzione di vitamina D. Questo aspetto è all'origine dell'importante condizione carenziale, che caratterizza, in questi ultimi anni di forte immigrazione, i pazienti non caucasici, afferenti sempre più spesso ai nostri ambulatori.
- Fenomeni di malassorbimento:
 - IBS;
 - IBD;
 - Fibrosi cistica;
 - Celiachia;
 - Chirurgia bariatrica;
 - Disbiosi;
 - *Helicobacter pylori*: causa utilizzo di PPI per tempi protratti, così come terapia antibiotica, che comportano fenomeni di malassorbimento secondario (iatrogeno)
- Obesità: a causa del sequestro di vitamina D a carico del tessuto adiposo.
- Utilizzo protratto di farmaci anticonvulsivanti, glucorticoidi, farmaci antirigetto, farmaci antiretrovirali, farmaci antimicotici: inducono ipovitaminosi D a causa della attivazione della 25-idrossi-vitamina D e dell'1,25-idrossi-vitamina D con trasformazione in acido calcitroico, inattivo.
- Insufficienza epatica: (se grave è possibile che vi sia incapacità a sintetizzare sufficiente 25-OH-vitamina D).
- Insufficienza renale cronica stadio 2 e 3: (GFR 31-89 ml/min/1,73 m²) causa ridotta escrezione di fosforo e ridotti livelli di 1,25(OH)D.
- Insufficienza renale cronica stadio 4 e 5: (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) causa ipocalcemia, ipoparatiroidismo secondario e osteodistrofia.
- Sindrome nefrosica (perdita di 25-OH- vitamina D legata alla vitamin-D binding protein).
- Iperparatiroidismo primitivo (causa aumentato passaggio di 25-OH-vitamina D a 1, 25-OH-vitamina D).
- Iperparatiroidismo (aumentato metabolismo della 25-OH-vitamina D).
- Patologie granulomatoze (sarcoidosi, tubercolosi) e altre condizioni fra cui linfomi (conversione da parte dei macrofagi del 25(OH)D in 1,25(OH)D).

In pediatria, oltre a numerose delle possibili cause viste in precedenza, se ne annoverano alcune, più specifiche dell'età pediatrica:

- Nel caso di allattamento al seno: scarso contenuto di vitamina D nel latte materno (circa 20 U.I. per litro).
- Malattie congenite:
 - rachitismo vitamina D dipendente tipo 1 (mutazione del gene che codifica per la 25(OH)D-1 α -idrossilasi renale);
 - rachitismo vitamina D dipendente tipo 2 (mutazione del gene che codifica per il recettore della vitamina D);
 - rachitismo vitamina D dipendente tipo 3 (sovraproduzione di proteine leganti il DNA che causa resistenza nelle cellule bersaglio e livelli elevati di 1,25(OH)D);
 - rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante (mutazione del gene che codifica per il fibroblast growth factor-23);
 - rachitismo ipofosfatemico vitamina D resistente legato al cromosoma X (mutazione del gene PHEX che causa la presenza di elevati livelli di FGF-23 e di altre fosfatine);
 - osteomalacia indotta da tumore (causa riconoscibile anche nell'età adulta).

Gli effetti extra-scheletrici della vitamina D

La vitamina D però, non è solo apparato osteo-scheletrico, infatti è ormai nozione comune, e oggetto di raccomandazioni nelle Linee Guida, il trattamento con vitamina D per il buon funzionamento di altri apparati ed organi.

Quali sono però questi effetti extrascheletrici? Vediamoli, in rapida successione:

- Apparato Muscolare: è stata dimostrata con vari studi, la presenza di recettori specifici per la vitamina D a livello delle cellule muscolari sebbene la loro espressione tenda a diminuire con l'avanzare dell'età. A questo livello, la vitamina D è in grado di stimolare la produzione di proteine muscolari e di favorire il trasporto del calcio essenziale nella con-

trazione muscolare. Di conseguenza, una ipovitaminosi D si associa frequentemente a quadri di miopatia prossimale (difficoltà ad alzarsi dalla sedia, impotenza funzionale nel portare le braccia sopra la testa), di sarcopenia e di riduzione della forza muscolare, con disturbi dell'equilibrio e con conseguente aumento del rischio di cadute e quindi di fratture, specie in età senile.

- Neoplasie: numerose acquisizioni scientifiche sono state ottenute su come la vitamina D, giochi un ruolo importante nella regolazione della crescita e differenziazione cellulare. Alcune osservazioni epidemiologiche avrebbero notato che le popolazioni maggiormente esposte alla carenza di vitamina D hanno anche una maggiore predisposizione a sviluppare alcune neoplasie come il carcinoma del colon, prostata e mammella. Nello specifico alcune recenti metanalisi, hanno evidenziato la significativa correlazione negativa tra livelli sierici di vitamina D ed il rischio di tumore della mammella recentemente confermata in una casistica di donne in post-menopausa ed evidente soprattutto per valori di 25(OH)D inferiori a 50 nmol/l. Studi di popolazione recenti hanno dimostrato che in Europa, vi è una minore incidenza di quasi il 30% di carcinomi del colon-retto in soggetti con adeguato introito calcico che presentavano buoni valori pre-diagnostici di 25(OH)D. Un solo trial clinico ad oggi è stato realizzato in questa direzione: i risultati riconducono ad una significativa riduzione del rischio di sviluppare tumore in soggetti trattati giornalmente con 1100 UI di vitamina D in associazione con calcio, rispetto al solo calcio o al placebo.
- Patologie cardiovascolari: è sempre crescente la letteratura, che correla la carenza di vitamina D ad un aumento del rischio di patologie cardiovascolari. In particolar modo è emerso in uno studio recentemente condotto su più di 1.700 soggetti come gli individui con livelli di 25(OH)D inferiori ai 15 ng/ml presentassero un rischio cardiovascolare (infarto del miocardio, ictus, insufficienza cardiaca), superiore rispetto a quelli che presentavano livelli medi di vitamina D superiori o uguali a 15 ng/ml. Sembra inoltre che la vitamina D possa rappresentare un

fattore di rischio aggiuntivo a livello cardiovascolare; infatti è stato dimostrato che in presenza di bassi livelli di vitamina D si rilevano mediamente livelli più elevati di pressione sistolica, analogamente a quanto avviene con altri, più noti, fattori di rischio per ipertensione arteriosa. Inoltre, dopo la correzione dei più noti fattori di rischio Cv, in pazienti con livelli di 25(OH)D inferiori a 25 nmol/l rispetto a soggetti con livelli sierici superiori a 75 nmol/l, sono stati riscontrati rischi da 3 a 5 volte superiori di morte per scompenso cardiaco o di morte cardiaca improvvisa.

- Vitamina D e diabete: sono davvero numerosi gli studi che negli ultimi anni hanno dimostrato una correlazione diretta fra ipovitaminosi D e Diabete di Tipo sia 1 (T1D) sia 2 (T2D). Il più significativo forse è quello condotto dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO DIAMOND), che ha rilevato che i modelli di incidenza globale del T1D mostrano picchi invernali e cali estivi speculari nell'emisfero boreale e australe, confermando il ruolo fondamentale della luce solare nel mantenimento dell'equilibrio della vitamina D, ipotizzando un coinvolgimento proprio di quest'ultima nella patogenesi del T1D. Di fatto, questa manifestazione extra-scheletrica descritta in conseguenza alla carenza di vitamina D in modelli animali è stata una condizione di intolleranza al glucosio per disfunzione beta-cellulare mediata dal VDR espresso a livello della beta-cellula pancreatica dove svolge:

- *Effetti diretti*
 - promuove l'espressione di geni coinvolti nella crescita cellulare nell'organizzazione del citoscheletro nel traffico intracellulare nella formazione di giunzioni intercellulari nell'esocitosi nella secrezione insulinica;
 - non sembra influenzare la secrezione pancreatica di glucagone;
 - il VDR è espresso sia a livello della beta-cellula pancreatica che dei principali tessuti bersaglio dell'insulina, ed in particolar modo nel tessuto muscolare;
 - stimola positivamente l'espressione del recettore insulinico e promuove il trasporto di glucosio insulinomediato;

- *Effetti indiretti*

- effetti pancreatici legati ai livelli di calcio: induce la secrezione di insulina aumentando la concentrazione intracellulare di calcio e attiva la endopeptidasi calcio dipendente che facilita la conversione della proinsulina in insulina;
- parallelamente agli effetti pancreatici, può attenuare lo stato cronico infiammatorio frequentemente osservato nei pazienti obesi con T2D riducendo la secrezione delle citochine infiammatorie da parte dei macrofagi attivati e limitando quindi i danni sulla beta-cellula e sulla insulinom-sensibilità mediati dall'infiammazione;
- in ultimo la letteratura sembra evidenziare un effetto inibitorio sul sistema renina-angiotensina, attenuando gli effetti negativi di tale sistema a livello pancreatico sulla funzione beta-cellulare e sulla sensibilità all'insulina.

Completano le acquisizioni sulla correlazione tra ipovitaminosi D e, insorgenza di Diabete, l'evidenza che bassi livelli circolanti di 25-idrossi-vitamina D sono concomitanti sia ad un'alterata funzionalità delle beta cellule sia ad insulinom-resistenza; inoltre è ormai evidente come le ipovitaminosi D siano alla base dell'insorgenza di numerose malattie metaboliche, soprattutto in presenza di fattori di rischio conclamati, quali l'obesità, nella quale si verifica un accumulo di vitamina D a livello del tessuto adiposo, biologicamente però meno attiva, rispetto a quella sierica.

Vitamina D e malattie neurologiche

È sempre più ampio l'interesse che la comunità scientifica rivolge all'associazione esistente fra vitamina D e malattie del Sistema Nervoso Centrale (SNC). In realtà, i trial internazionali non hanno ancora chiarito in maniera incontrovertibile, il ruolo della vitamina D nell'insorgenza di disordini neurologici; di fatto quello che oggi è stato dimostrato è che questo "ormone è un neuro-steroido che può essere importante nell'invecchiamento e nel declino cognitivo correlato all'età". Più precisamente, numerosi studi pre-clinici e clinici suggeriscono che l'ipovitaminosi D possa essere associata con aumentato rischio di sviluppare Alzheimer e demenza, senza essere un agente

causale. Inducendo fenomeni genomici e non genomici, la vitamina D gioca un ruolo sull'omeostasi del calcio, neurotrasmissione, vascolarizzazione, accumulo di A β e Tau, stress ossidativo e infiammazione, che sono tutti alterati in pazienti con Malattia di Alzheimer. Questo genere di effetti, sembrerebbe giustificare un ruolo della vitamina D su tutti i processi di degenerazione cognitiva.

Un altro capitolo di assoluto interesse nell'ambito della correlazione fra vitamina D e malattie neurologiche, è quello che mette in relazione il 'nostro' ormone con la Sclerosi Multipla (SM); a questo proposito, si è scomodato addirittura Cochrane, a dimostrazione del livello di interesse dell'argomento all'interno della comunità scientifica. La review di Cochrane, condotta secondo la consueta metodologia e con la usuale accuratezza, aveva come obiettivo la valutazione dei benefici e del livello di sicurezza dell'integrazione con vitamina D in pazienti affetti da SM.

Tralasciamo per amor di sintesi, metodologia e criteri di selezione, che gli interessati potranno consultare direttamente leggendo il documento ufficiale, e concentriamoci sulle evidenze scaturite da questa attenta analisi. Valutando 12 clinical trial che complessivamente hanno arruolato 933 pazienti, dei quali 464 randomizzati al trattamento con vitamina D e 469 al gruppo di confronto, gli Autori, concludono che la qualità dei dati e soprattutto la forza delle evidenze scaturite, ad oggi non consente di determinare un beneficio chiaro derivante dal trattamento dei pazienti affetti da SM con vitamina D. Gli stessi estensori concludono però lasciando una porta aperta ad un update di queste conclusioni, alla luce di 7 nuovi trial clinici ongoing, proprio sull'utilizzo della vitamina D nella SM.

Ultimo ma non meno importante paragrafo, nel capitolo vitamina D – malattie neurologiche, è rappresentato dalle neuropatie periferiche (NP). Le NP, sono una patologia molto comune (in Italia circa 8,4 milioni di pazienti ne soffrono) ed è un effetto spesso correlato alla presenza di Mieloma Multiplo (MM). È proprio da questo presupposto e, dalla nozione ormai universalmente nota che la vitamina D sia correlata con la desensibilizzazione delle fibre nervose, che uno

studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato del luglio 2016, ha dimostrato come la NP e ipovitaminosi D siano frequenti in pazienti affetti da SM; le conclusioni del trial dimostrano e sostengono la tesi per la quale l'84% dei pazienti controllati, con NP, fossero caratterizzati da bassi livelli di vitamina D, confermandone il ruolo neuro-protettivo. Tuttavia, lo studio conclude sostenendo che questa suggestiva, quanto coerente tesi, pur rinforzata dalla evidenza che il trattamento con vitamina D migliora le condizioni dei pazienti, soprattutto quelli trattati con farmaci neurotossici, richiede sicuramente ulteriori approfondimenti, per comprenderne appieno i meccanismi d'azione a livello neurologico.

Vitamina D e sistema immunitario

Di grande attualità, in un periodo come quest'ultimo, caratterizzato da una situazione pandemica senza precedenti, è il presunto o reale ruolo, che la vitamina D gioca a livello immunitario.

Un assaggio del perché questa correlazione esista lo abbiamo visto nel capitolo dedicato al diabete, ma cerchiamo ora di 'vederci un po' più chiaro'. La tesi parte dalla evidenza della espressione del recettore per la vitamina D sulle cellule immunitarie (cellule B, cellule T e cellule presentanti l'antigene) e dal fatto che queste cellule immunologiche sono tutte in grado di sintetizzare l'attivo metabolita della vitamina D, da ciò si deduce che la vitamina D ha la capacità di agire in maniera autocrina a livello dell'ambiente immunologico locale. Conseguentemente a queste evidenze, uno studio pubblicato nel 2011, ma ancora di grande attualità, dimostra come la carenza di vitamina D sia associata ad un aumento dell'autoimmunità e ad un aumento della suscettibilità alle infezioni e a diatesi in ospiti geneticamente predisposti. Le conclusioni degli autori, quindi confermano un ruolo essenziale della vitamina D nella modulazione delle risposte immunitarie innate ed adattive: si è verificata una prevalenza di carenza di vitamina D nelle malattie autoimmuni. Viene inoltre rilevata una capacità di sintesi e di risposta alla vitamina D da parte delle cellule del sistema immunitario e, in ultimo un miglioramento delle condizioni immunitarie in pazienti con malattie

auto-immuni in seguito a supplementazione con vitamina D.

Questi dati, insieme a molti altri forniti dalla letteratura in questi anni, hanno suggerito l'utilizzo della vitamina D per la stimolazione della risposta immunitaria rispetto all'infezione di Sars-Cov-2. Anche in questo caso, per poter suggerire un comportamento clinicamente corretto, mi rifarò alla letteratura esistente, peraltro, visto il tema, pubblicata molto recentemente. In sostanza, le conclusioni alle quali giungono, quelle che per la maggior parte, sono state meta-analisi di trial già esistenti, sulla correlazione vitamina D – Malattie respiratorie, sono quasi sempre le stesse: le persone che sono a più alto rischio di carenza di vitamina D durante questa pandemia globale dovrebbero prendere in considerazione l'assunzione di integratori di vitamina D per mantenere la 25(OH)D circolante a livelli ottimali (75-125 nmol/L), tuttavia, non ci sono prove sufficienti sull'associazione tra i livelli di vitamina D e la gravità e mortalità di COVID-19. Pertanto, per verificare questa ipotesi sono necessari studi di controllo randomizzati e studi di coorte.

La scelta terapeutica nella prevenzione e nel trattamento della ipovitaminosi D

Di schemi terapeutici, Linee Guida, prevenzione e/o trattamento ne abbiamo già parlato in precedenza, quindi lo scopo di questo capitolo non è, quello di dare indicazioni posologiche, né tantomeno di suggerire 'scelte' prescrittive, ma bensì la voglia di stimolare una riflessione, a partire da quanto mi sono chiesta a mia volta, nella mia pratica quotidiana, sia come pediatra, sia come MMG.

Fino all'avvento della nota 96 emanata da AIFA il 26/10/2019, riguardante i farmaci colecalciferolo, colecalciferolo/Sali di calcio e calcifediolo, tutto risultava relativamente semplice. 'Bastava' infatti, attenersi in termini prescrittivi al principio di appropriatezza prescrittiva, da molto tempo 'stella cometa', per l'orientamento nella scelta del farmaco da utilizzare, per garantire una corretta correzione delle condizioni di carenza da vitamina D, nella variegata e numerosa popolazione affetta da questa condizione.

Con l'avvento della Nota 96 però, anche alla luce dei

chiarimenti, pubblicati dalla stessa AIFA in data 31/10/2019 sulla nota stessa, le possibilità di prescrizione di vitamina D per la popolazione eleggibile al trattamento per le diverse necessità, si è notevolmente ridotta, dando vita da parte delle Aziende Farmaceutiche ad un florilegio di integratori a base di vitamina D e, di noi medici ad un progressivo 'switch' prescrittivo dal farmaco al 'food supplement' per quei pazienti che ne necessitano, ma che non rientrano nel perimetro di prescrivibilità con dispensazione da parte del SSN. Questo nuovo scenario ha portato come conseguenza evidente un aumento considerevole dei costi per la popolazione (come sappiamo gli integratori alimentari non sono condizionati da un controllo dei prezzi, che vengono stabiliti liberamente dalle aziende produttrici e commercializzanti) e, una difficoltà di scelta cosciente e consapevole, per noi medici.

Il vantaggio indiscutibile è sicuramente da individuare nel calo della spesa pubblica a carico delle terapie con vitamina D, probabilmente la vera motivazione all'origine della Nota 96, in quanto gli integratori sono a totale carico del paziente, ma quanto siamo 'certi', nella prescrizione di questi integratori, della qualità, dell'utilità e della possibilità di successo del trattamento impostato? Io nella mia quotidianità ho cominciato a pormi questi quesiti, soprattutto alla luce del diverso approccio scientifico, dimostrato dalle varie soluzioni disponibili e sono giunta a queste conclusioni:

- Una vitamina D sotto forma di integrazione deve garantirmi alcuni elementi chiave:
 - garantire compliance e aderenza alla terapia da parte del paziente: sono troppi i food supplements che, a fronte dell'obbligo regolatorio di non superare un certo dosaggio, ad esclusivo appannaggio del farmaco, richiedono aggiustamenti poco percorribili, quando si parli di trattamento e non di prevenzione;
 - direttamente collegato al punto precedente, ritengo fondamentale la praticità d'uso: oggi soprattutto per le formulazioni in gocce è quasi sempre necessario utilizzare un 'veicolante'. In commercio sono arrivate recentemente delle formulazioni che non richiedono questa pratica, essendo già tecnologicamente

dotate di carrier (è oggi disponibile per esempio una tecnologia tipicamente farmacologica, chiamata FM-Lipomatrix[®], che permette una maggior biodisponibilità dei principi attivi ai quali viene associata), che ne favorisce un miglior assorbimento e biodisponibilità, che ritengo possano garantire una miglior compliance da parte del paziente;

- garanzia di biodisponibilità: se infatti il farmaco per poter essere tale, deve presentare una serie di studi che ne attestino, efficacia, safety, dati farmacodinamici e farmacocinetici, agli integratori tutto ciò non è richiesto. Oggi quindi l'orientamento, quando la scelta è obbligatoriamente quella della prescrizione di un integratore alimentare, è quello di scegliere fra i pochi prodotti che abbiano studi clinici, soprattutto di confronto con il farmaco, a supporto della loro efficacia e che possano dimostrare, un'effettiva capacità di essere utilizzati dall'organismo al quale vengono somministrati;
- ultimo dato, ma non meno importante è il costo: se è vero che l'esborso da parte del paziente 'alleggerisce' la spesa sanitaria, e libera noi dai controlli sulla spesa, è altrettanto evidente, come per un trattamento, a volte lungo, se non cronico, l'incidenza sull'economia familiare dei pazienti diventa un fatto importante. Ecco perché oggi la mia scelta ca-

de su prodotti che oltre alle caratteristiche sopra esposte, garantiscano un 'giusto prezzo' se paragonato a quello dei farmaci dispensati dal SSN. La vitamina D, anche se, confezionata con tecnologie avanzate e, con corredo di dati clinici, può avere un prezzo più che sostenibile ed è giusto, a mio parere, eticamente, scegliere queste soluzioni, in un momento storicamente difficile, anche per l'economia, come quello che stiamo vivendo.

In conclusione, tengo a precisare che, questo lavoro, non ha la pretesa di proporsi come suggerimento e, tantomeno come linea di comportamento per i colleghi che ne faranno lettura.

Piuttosto la ricerca e l'approfondimento che ho dovuto sostenere per svolgere il compito affidatomi, sono serviti in primo luogo a me, per chiarire quale possa essere l'atteggiamento più corretto nella mia pratica clinica quotidiana, verso i pazienti con ipovitaminosi D conclamata.

Spero quindi che questo scritto, senza scopo didattico alcuno, possa però stimolare quelle riflessioni, che da addetta ai lavori, io ho dovuto fare alla luce degli approfondimenti condotti e possa anche portare ad un confronto e ad una condivisione sempre maggiore fra noi Clinici, per una migliore 'Disease and Patient Management'.

Bibliografia

- Italiano D, Franchina F, Alecci U. Vitamina D, dalle Linee Guida agli Aspetti Pratici: uso, abuso e indicazioni. *MEDIA* 2018; 18:59-63.
- Oortgiesen BE, Kroes JA, Scholtens P, Hoogland J, Dannenberg P - de Keijzer, Siemes C. High prevalence of peripheral neuropathy in multiple myeloma patients and the impact of vitamin D levels, a cross-sectional study; *Supportive Care in Cancer* (2022);30:271-278.
- Xavier Roblin, Mathurin Flamant. Diamond study: an additional evidence of the interest of being proactive in IBD. *Ann Transl Med* 2018;6(13):279.
- Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, Asokan GV, Robak EW, Whamond L, Robinson SA. Vitamin D for the management of multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Gian Loreto D'Alò, Marco Ciabattini, Roberto Da Cas, Giuseppe Traversa. Somministrazione di vitamina D per la prevenzione dell'osteoporosi: una scelta basata sull'evidenza? *Bollettino Epidemiologico Nazionale*.
- Landela V, Annweiler C, Milleta P, Morello M, Feron F. Vitamin D, Cognition and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D-Tails. *Journal of Alzheimer's Disease* 2016;53: 419-444.
- Chakhtoura M, Napoli N, El Hajj Fuleihan G. Commentary: Myths and facts on vitamin D amidst the COVID 19 pandemic. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154276>.
- Nurshad Ali. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Journal of Infection and Public Health* 2020;13:1373-1380.
- Patrick Zemba, Peter Bergmanb, Carlos A. Camargo Jrc, Etienne Cavalierd, Catherine Cormiere, Marie Courbebaisséf, Bruce Hollisg, Fabrice Joulian, Salvatore Minisolah, Stefan Pilzi, Pawel Pludowskij, François Schmittk, Mihnea Zdrengehal, Jean-Claude Souberbiellem. Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2020;22:133-134.
- Di Somma C, Scarano E, Barrea L, Zhukouskaya VV, Savastano S, Mele C, Scacchi M, Aimaretti G, Colao A, Marzullo P. Vitamin D and Neurological Diseases: An Endocrine View. *Int J Mol Sci* 2017; 18(11). pii: E2482. doi: 10.3390/ijms18112482.
- Cynthia Aranow. Vitamin D and the Immune System; MD [Investigator]. *J Investig Med* 2011;59(6):881-886. doi: 10.231/JIM.0b013e31821b8755
- Cristina Palacios, Lilliana Gonzalez. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144PA: 138-145. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.11.003.
- I quaderni di quotidianosanita.it; Roma, settembre 2021.
- Maria Luisa Brandi, Raffaella Michieli. Vitamina D tutto ciò che avreste voluto sapere e non avete mai osato chiedere. Serie Editoriale Disease Management.

