

VITAMINA D: REVISIONE DELLA LETTERATURA E DATI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA DI REGGIO EMILIA

Giorgia Di Fazio, Valentina Alberghini, Sergio Amarri

Pediatria Azienda Ospedaliera S.Maria Nuova - IRCCS Reggio Emilia

Metabolismo e fonti di Vitamina D:

Il rachitismo carenziale è una patologia caratterizzata dalla mancata mineralizzazione delle ossa in accrescimento con accumulo di matrice ossea non calcificata, causata da ridotto apporto di vitamina D e calcio; è una patologia nota a partire dal XIX secolo, che dopo essere stata ritenuta per lungo tempo praticamente scomparsa nei paesi industrializzati, sta vivendo negli ultimi decenni un'importante recrudescenza (1,2). Esistono due forme di Vitamina D, la vitamina D₂ (ergocalciferolo) derivato dalle piante e la vitamina D₃ (colecalciferolo) sintetizzata nelle specie animali. La sintesi della Vitamina D₃ avviene principalmente a livello cutaneo a partire dal 7-deidrocolesterolo contenuto nello strato basale e nello strato spinoso dell'epidermide, per azione delle radiazioni elettromagnetiche UVB (radiazioni elettromagnetiche con lunghezza d'onda compresa tra 290-315 nm) (3). La vitamina D si lega nei capillari del derma alla proteina legante la vitamina D (DBP) che la trasferisce al fegato dove subisce la prima idrossilazione in posizione 25 con formazione di 25 (OH)-D. La vitamina viene quindi trasferita al rene dove subisce una seconda idrossilazione con formazione dell'1-25(OH) Vit D (calcitriolo) che rappresenta la forma attiva della Vitamina D (4). La quantità di Vitamina D prodotta a livello cutaneo dipende da diversi fattori tra cui la quantità di melanina presente a livello cutaneo e la quantità di UVB a cui è esposta la cute.

In un soggetto di pelle scura è necessaria una esposizione 5-10 volte superiore per produrre la stessa quantità di Vitamina D rispetto a un soggetto di carnagione chiara.

Nei bambini l'entità di esposizione alla luce solare sufficiente a produrre una quantità di Vitamina D adeguata non è stata ancora determinata, essendo molto variabile a seconda del momento della giornata, della stagione, del body mass index (BMI), dal tipo di abbigliamento usato, dal colorito della pelle, dall'utilizzo di filtri solari e dalla latitudine (5).

In Italia alla latitudine di Pisa (43°40.9'N) la sintesi cutanea avviene soltanto in alcuni mesi all'anno; in autunno, inverno ed all'inizio della primavera a causa dell'inclinazione dei raggi solari la quantità di UVB presenti è insufficiente per produrre Vitamina D anche se il bambino viene esposto regolarmente al sole (6).

Altre fonti quantitativamente meno importanti di vitamina D sono rappresentate da alcuni alimenti. Il latte materno rappresenta certamente il migliore alimento per la nutrizione del

neonato. Nonostante ciò il contenuto di vitamina D in esso presente non è sufficiente a garantire un adeguato apporto al neonato e lattante anche nelle madri con valori sufficienti di vitamina D. La quantità presente nel latte è infatti pari a 15-50 UI/L (7). Appare chiaro come nei paesi industrializzati, inclusa l'Italia, la quantità di vitamina D assunta da un lattante con la dieta e quella che viene prodotta a livello cutaneo per azione degli UVB, è assolutamente inadeguata per garantire il fabbisogno vitaminico quotidiano (400 UI/die) indicato dall'American Academy of Pediatrics (AAP) per prevenire l'insorgenza del rachitismo (4). Per tale ragione, e a causa della recente recrudescenza dei casi di rachitismo in tutti i paesi industrializzati, nel 2008 sono state formulate dall'AAP nuove linee guida per i neonati allattati al seno, e per quelli allattati artificialmente che assumono un quantitativo di latte artificiale < 1 L/die, che prevedono la somministrazione di 400 UI/die sin dai primi giorni di vita, diversamente da quanto indicato dalle precedenti linee guida (AAP 2003) che prevedevano l'inizio della supplementazione vitaminica a 40 giorni di vita (4).

Il riemergere del rachitismo carenziale nel Nord Europa e nel Nord degli Stati Uniti appare pertanto legato a diversi fattori. La tabella seguente riassume i principali fattori di rischio per lo sviluppo di rachitismo.

PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO
Pigmentazione cutanea
Agenti fisici che bloccano gli UVB (<i>Crema solari, abiti, velo</i>)
Fattori geografici (<i>Latitudine, stagione, altitudine, inquinamento</i>)
Allattamento materno esclusivo, madri carenti
Ridotto apporto nutrizionale
Malassorbimento (<i>Malattia celiaca, fibrosi cistica, atresia biliare</i>)
Ridotta sintesi o aumentata degradazione (<i>Malattie epatiche croniche, farmaci, come isoniazide, rifampicina, anticonvulsivanti</i>)

Cause deficit Vitamina D. Adattato da Principe and Practice of pediatric endocrinology 2005

Classificazione dello stato Vitaminico

La 25 (OH) - D rappresenta la principale forma circolante di Vitamina D e i suoi livelli rappresentano il migliore indicatore dei livelli vitaminici nell'organismo. A differenza dell'1-25 (OH) - D che ha un'emivita di circa 4 ore, la 25 (OH) - D è presente in circolo a valori stabili per circa 2-3 settimane.

Secondo le ultime linee guida dell'AAP (4) è possibile definire lo stato vitaminico in base ai livelli plasmatici di 25 (OH) vitamina D in:

- ❖ Severa deficienza: 25 (OH) Vitamina D < 5 ng/ml
- ❖ Deficienza: 25 (OH) Vitamina D 5-15 ng/ml
- ❖ Insufficienza: 25 (OH) Vitamina D 15-20 ng/ml
- ❖ Sufficienza: 25 (OH) vitamina D 20-100 ng/ml
- ❖ Eccesso: 25 (OH) vitamina D > 100 ng/ml
- ❖ Intossicazione: 25 (OH) vitamina D > 150 ng/ml

In realtà non esiste un accordo unanime in letteratura sulla definizione dei valori di sufficienza. Uno studio condotto in Germania che valutava la presenza di osteomalacia su prelievi biotici eseguiti in soggetti con fratture da incidente stradale, correlati ai valori di Vitamina D circolanti, rilevava nell'8% dei casi la presenza di osteomalacia per valori di Vitamina D compresi tra 21-29 ng/ml (8).

Negli adulti inoltre i valori di paratormone (PTH) raggiungono un plateau per livelli di 25 (OH) - D compresa in un range tra 30-40 ng/ml (9).

Sulla base di questi studi la società europea di endocrinologia (SEE) ha pubblicato nel 2011 delle linee guida pratiche con differenti cut-off da applicare sia in età adulta che in età pediatrica (10):

- ❖ Deficienza: 25 (OH) VIT D <20 ng/ml
- ❖ Insufficienza: 25 (OH) VIT D 20-30 ng/ml
- ❖ Sufficienza: 25 (OH) VIT D > 30 ng/ml

1.3 Azioni scheletriche ed extra-scheletriche della Vitamina D

La Vitamina D come è noto svolge un ruolo fondamentale nel metabolismo osseo regolando l'omeostasi fosfo-calcica. In caso di carenza vitaminica si determina un ridotto assorbimento di calcio a livello intestinale e aumento del PTH con conseguente attivazione degli osteoclasti, riassorbimento della matrice ossea e osteopenia. La riduzione del rapporto calcio fosforo determina una ridotta mineralizzazione della matrice ossea con conseguente accumulo di tessuto osteoide che porta al tipico ampliamento e deformazione della metafisi delle ossa lunghe. I ridotti livelli di fosforo inibiscono inoltre l'apoptosi dei condrociti con comparsa di rigonfiamento cellulare e disorganizzazione del piatto di crescita.

Il bambino presenterà quindi le tipiche manifestazioni del rachitismo florido (rosario rachitico, cranio tabe, solco di Harrison, bozze frontali prominenti, tibia a sciabola e varismo degli arti inferiori).

Negli ultimi decenni sono emerse in letteratura numerose azioni extrascheletriche svolte dalla Vitamina D; l'importanza di mantenere dei livelli adeguati di Vitamina D indipendentemente dalla presenza di segni ossei di rachitismo è fondata infatti sull'evidenza delle sue numerosissime funzioni extra-scheletriche.

La scoperta che molte cellule e tessuti (tra cui cervello, colon, prostata) oltre a quello osseo presentino recettori per la Vitamina D e che molti di questi possiedano sistemi enzimatici in grado di convertire la vitamina D nella sua forma attiva 1-25 (OH) - D ha infatti aperto numerose nuove prospettive nella funzione svolta dalla vitamina anche con meccanismi di tipo autocrino e paracrino.

La 1-25 (OH) - D è in grado di controllare circa 200 geni tra cui alcuni coinvolti nella differenziazione cellulare, nell'apoptosi e nella proliferazione cellulare (11,12,13).

L'1-25 (OH) Vitamina D ha un effetto immunostimolante: il legame tra la vitamina e il suo recettore presente nel nucleo dei monociti e dei macrofagi determina la sintesi della calcitrodina un peptide in grado di distruggere gli agenti infettivi, incluso M. Tuberculosis. Ciò spiegherebbe la maggiore suscettibilità alle infezioni riscontrata nei bambini affetti da rachitismo e la maggiore incidenza e severità della tubercolosi nei bambini di carnagione scura (più spesso affetti da carenza di Vitamina D), rispetto ai bambini di pelle bianca (14). Vivere ad elevate latitudini (più di 35°) è correlato anche ad una maggiore incidenza di patologie autoimmuni. Diversi studi clinici dimostrano come il rischio di patologie autoimmuni come la sclerosi multipla e l'artrite reumatoide si riduca all'aumentare dei livelli plasmatici di 25 (OH) - D (15,16). Neonati che ricevono 2000 UI al giorno di Vitamina D nel primo anno di vita hanno un rischio ridotto dell' 88% di sviluppare diabete di tipo primo nei successivi trent'anni (17) . Un adeguato livello plasmatico di vitamina D riduce il rischio di parto cesareo perchè aumenta la contrattilità muscolare (17). A livello muscolare sono presenti infatti recettori per la vitamina D, e il legame recettore-vitamina aumenta la contrattilità muscolare. La performance muscolare aumenta in modo lineare all'aumentare dei valori di Vitamina D (16).

La vitamina D attiva presenta inoltre numerosi effetti a livello cardiovascolare.

Diversi studi dimostrano che il deficit di vitamina D è associato ad ipertensione per azione sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. In uno studio condotto su pazienti con ipertensione l'esposizione a UVB tre volte a settimana per tre mesi determinava un aumento di circa il 180% nei livelli plasmatici di 25 (OH) - D e riduzione dei valori di pressione arteriosa sisto-diastolica di circa 6 mmHg (18).

Un recente studio pubblicato dimostra inoltre che la supplementazione di vitamina D riduce in maniera significativa la rigidità delle arterie calcolata tramite la velocità misurata al doppler e dunque il rischio di aterosclerosi (19). Il ruolo protettivo svolto dalla 1-25 (OH) vitamina D nei confronti delle patologie cardiovascolari è dimostrato anche dalla maggiore incidenza di

malattie cardiovascolari nei paesi europei ad alta latitudine rispetto a quelli a bassa latitudine (20).

Per tali motivazioni l'obiettivo posto dall'AAP è quello di trattare non solo i casi di rachitismo osseo conclamato, ma prevenire l'instaurarsi del deficit vitaminico e trattare la carenza di Vitamina D anche in forma sub-clinica.

1.4 Trattamento dell'ipovitaminosi D

Le linee guida dell'AAP prevedono la profilassi di tutti i neonati con 400 UI/die di Vitamina D ed il trattamento per tutti i pazienti con livelli di Vitamina D < 20 ng/ml. Ulteriori studi dovranno confermare la necessità di trattare i pazienti in età pediatrica con valori di Vitamina compresi tra 20-30 ng/ml.

La linea guida AAP (4) prevede la somministrazione giornaliera di Vit D per 2-3 mesi al dosaggio di:

- < 1.000 UI/die nei bambini di età inferiore a un mese
- 1.000-5.000 UI/die per bambini di età compresa tra 1 e 12 mesi
- 5.000-10.000 UI/die per bambini sopra l'anno di vita

Dopo la guarigione è indicata la prosecuzione della terapia con Vitamina D a dosaggio profilattico (400UI/die).

Nei bambini con valori di Vitamina D < 20 ng/ml è inoltre indicata terapia con calcio gluconato, sia nei casi di ipocalcemia sintomatica che nei bambini non francamente ipocalcemici, per evitare l'ipocalcemia che può insorgere in seguito al brusco aumento dei processi di mineralizzazione ossea che possono verificarsi dopo l'inizio della terapia (hungry bone syndrome).

Il calcio deve essere somministrato per via orale sotto-forma di calcio gluconato al dosaggio di 35-75 mg/kg/die di calcio elementare in tre dosi.

Livelli di Vitamina D nei bambini ospedalizzati presso il Reparto di Pediatria ASMN RE

Materiali e metodi

A partire da questi presupposti teorici abbiamo eseguito un'indagine retrospettiva al fine di valutare lo stato vitaminico nei pazienti ricoverati presso il Reparto di pediatria dell'ASMN Reggio Emilia (44° latitudine Nord) e correlare i livelli vitaminici con l'età, il sesso e la carnagione dei pazienti. Dal 1 Ottobre 2012 al 30 aprile 2013 il dosaggio ematico della 25-OH-D è stato eseguito in 253 bambini. Sono stati valutati i livelli di Vitamina D, il sesso, l'età e la carnagione dei pazienti.

L'analisi statistica è stata eseguita attraverso il chi square test, utilizzando il sistema di analisi statistica PASW 18.0 (SPSS Chicago IL); sono stati considerati significativi valori di $p < 0.05$.

Risultati

La popolazione studiata (253 bambini) è stata suddivisa per fasce di età: il 14,6% (37 pazienti) presenta un'età < all'anno; il 47,8% (121 pazienti) è di età compresa tra 1-5 anni e il 37% (94 pazienti) di età > ai 5 anni con un'età media di 5 anni.

Il 59,7% dei bambini sottoposti a dosaggio della Vitamina D è di sesso maschile, contro il 40,3% di sesso femminile.

La distribuzione per etnia e carnagione cutanea ha evidenziato una prevalenza di bambini con pelle chiara: 181 pazienti caucasici (71%), 3 cinesi (1.2%); mentre il 26,6% dei pazienti sottoposti a dosaggio vitaminico è di pelle scura: etnia Africana (69.7%) e indo-pakistana (26%).

Le principali diagnosi al momento della dimissione erano: infezioni respiratorie, affezioni gastrointestinali e convulsioni. Nella popolazione analizzata i livelli di Vitamina D presentano una distribuzione non uniforme con una mediana deviata verso il limite inferiore (17.3 ng/ml) e livelli vitaminici al 25° e 75° percentile pari rispettivamente a 10.7 ng/ml e 41.1 ng/ml.

La popolazione è stata quindi suddivisa in quattro sottogruppi in base ai livelli vitaminici presentati considerando i diversi cut-off forniti dall'AAP e dalla SEE e quindi analizzata in base all'etnia.

La tabella sottostante riassume la distribuzione della popolazione (espressa in percentuale) per entità del deficit vitaminico e per etnia.

	<30 ng/ml % (AAP) <i>Insufficienza</i>	<20 ng/ml % (AES) <i>Deficit</i>	<10 ng/ml % <i>deficit severo</i>	<5 ng/ml % <i>deficit estremo</i>
--	---	-------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

Totale	86,9	60,4	22	4,3
Caucasici	85,8	57,7	15,5	1,1
Africano	91,9	63,3	38,8	10,2
Indo-pakistani	100	88,9	50	22,2

Dall' analisi statistica non è emersa correlazione significativa tra deficit vitaminico lieve o insufficienza Vitaminica (Vit D < 30 e > 10 ng/ml) e colore della pelle. Una correlazione statisticamente significativa è stata rilevata tra deficit severo o estremo (< 10 e < 5 ng/ml) e carnagione, con un rischio superiore per i pazienti di carnagione scura di sviluppare forme severe di deficit vitaminico rispetto a quelli di pelle chiara (P = 0.0001).

Questo rischio non è correlabile all'etnia dei pazienti ma esclusivamente al colore della pelle. Il sesso dei pazienti non è correlato statisticamente ai livelli vitaminici.

I bambini di età superiore a cinque anni sono a maggior rischio rispetto a quelli di età compresa tra 1-5 anni e < 1 anno di sviluppare insufficienza vitaminica (P 0.0006 e P 0.0001 rispettivamente), mentre non è stata evidenziata alcuna correlazione tra l'età del paziente e forme di deficit Vitaminico.

Conclusioni:

I dati analizzati mostrano nella popolazione di Reggio Emilia una prevalenza elevata di insufficienza (86.9%) e deficit Vitaminico (60.4%). Il 25% dei bambini ricoverati presenta inoltre deficit Vitaminico severo con valori < 10 ng/ml, ed è quindi ad elevato rischio di sviluppare rachitismo osseo ed extraosseo anche in forme severe.

L'analisi statistica ha evidenziato un rischio significativamente maggiore per la popolazione di pelle scura di sviluppare forme di deficit severo, mentre esiste un elevata prevalenza di insufficienza vitaminica o deficit lieve indipendentemente dalla carnagione dei bambini.

I bambini di età superiore ai 5 anni presentano un rischio più elevato di sviluppare forme di insufficienza vitaminica.

Tali dati, concordi alla letteratura, confermano la necessità di supplementare I bambini della popolazione di Reggio Emilia con Vitamina D indipendentemente dall'età dei pazienti e dalla presenza di segni clinici di rachitismo. Il dosaggio profilattico raccomandato, sin dai primi giorni di vita, è di 400 UI/die. Nei pazienti ospedalizzati lo screening per il deficit di vitamina D permette di individuare I pazienti con forme severe di deficit Vitaminico ad elevato rischio di manifestazioni ossee ed extraossee.

Bibliografia

- 1) The re-emerging burden rickets: a decade of experience from Sydney PD Robinson, W Hogler et al. Arch Dis Child 2006; 91:564-568
- 2) Why is rickets resurgent in the USA? Rowe PM Lancet 2001; 357:1100
- 3) Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D and 25-hydroxyvitamin D: integral component of the vitamin D endocrine system. Norman AW. Am J Clin Nutr 1998; 76(6): 1108-1110
- 4) Vitamin D Deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Madhusmita Misra, Daniel Pacaud, Anna Petryk, Paulo Ferrez Collett-Solberg and Micheal Kappy. Pediatrics 2008; 122:398
- 5) Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. Carol L. Wagner, MD, Frank R. Greer, MD, Pediatrics 2008; 122: 1142-1152
- 6) Effetto delle stagioni sulla sintesi della vitamina D₃ a 43° latitudine nord. Saggese G, Baroncelli S, et al. Riv Ital Pediatr 1992; 18:30-6
- 7) The total content of Vitamin D in human milk and cow's milk. Leerbeck E., Sondergaard H. Br J Nutr 1980; 44 (1):7-12
- 8) The vitamin D-lemma Maxam A. Nature. 2011;475:23-25
- 9) Hypovitaminosis D in medical inpatient. Thomas KK, Lloyd Jones DH, Thadhani RI et al. N England J Med 1998; 338: 777-783
- 10) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. J Clin Endocrinol Metabol. 2011; 96 (7): 1911-30
- 11) Sunlight and Vitamin D for bone health and prevention of autoimmune disease, cancer and cardiovascular disease. Holick MF. Am J Clin Nutr. 2004; 80 (6 suppl)
- 12) Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical applications. Holick MF, Garabedian M. American society of Bone and Mineral Research 2006: 129-37
- 13) Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. Bouillon R. Endocrinology. Philadelphia. W.B. Saunders 2001:1009-28
- 14) Toll-like receptor triggering of Vitamin D-mediated human antimicrobial response. Liu PT, Stenger S, Li H et al. Science 2006; 311:1770-3
- 15) Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: result from the Iowa Women's Health study. Merlino LA, Curtis J, Mikulus TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Arthritis Rheum 2004; 50:72-7
- 16) Estimation of optimal serum concentration of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Am J Clin Nutr 2006; 84:18-28
- 17) The D-Lightful Vitamin D for Child Health. Micheal F., Holick, MD, PhD Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 2012; 36; 9S-19S

- 18) Ultraviolet B and Blood pressure. Kraus R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holich MF, Sharma AM. *Lancet* 1998; 352: 709-10
- 19) A 16- week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity and arterial stiffness. Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK, Harris RA, Keeton D, Huang Y. *J clin Endocrinol Metab.* 2010; 95 ;4584-91
- 20) Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80 (6 suppl):1678S-1688S