



*Società
Medico Chirurgica
di Ferrara*

dal 1846



S.I.M.G.

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE
Sezione "Andrea Corridoni" di Ferrara



LA VITAMINA D NEL SOGGETTO SANO E MALATO

Sabato, 21 maggio 2016

Aula Magna Nuovo Arcispedale S. Anna
Cona, Ferrara

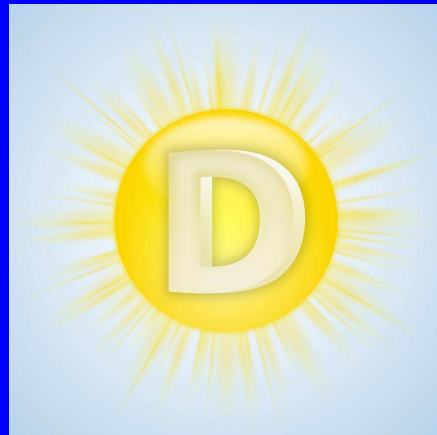
Fisiologia e fisiopatologia della vitamina D

Maria Rosaria Ambrosio

Sezione di Endocrinologia e Medicina Interna
Direttore Prof. Ettore degli Uberti
Dipartimento di Scienze Mediche
Università degli Studi di Ferrara
e.mail:mbrmrs@unife.it



Vitamina → Sostanza organica necessaria agli organismi animali per il normale funzionamento dei processi vitali, assunta attraverso gli alimenti



7-deidrocolesterolo

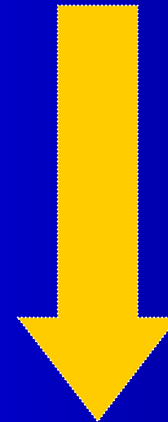
80-95%

VITAMINA
D2-D3

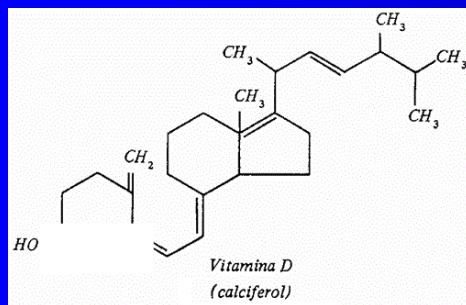
5-20%



D3 (fonti animali)
D2 (fonti vegetali)



PRO-ORMONE



FONTI ALIMENTARI



In Italia

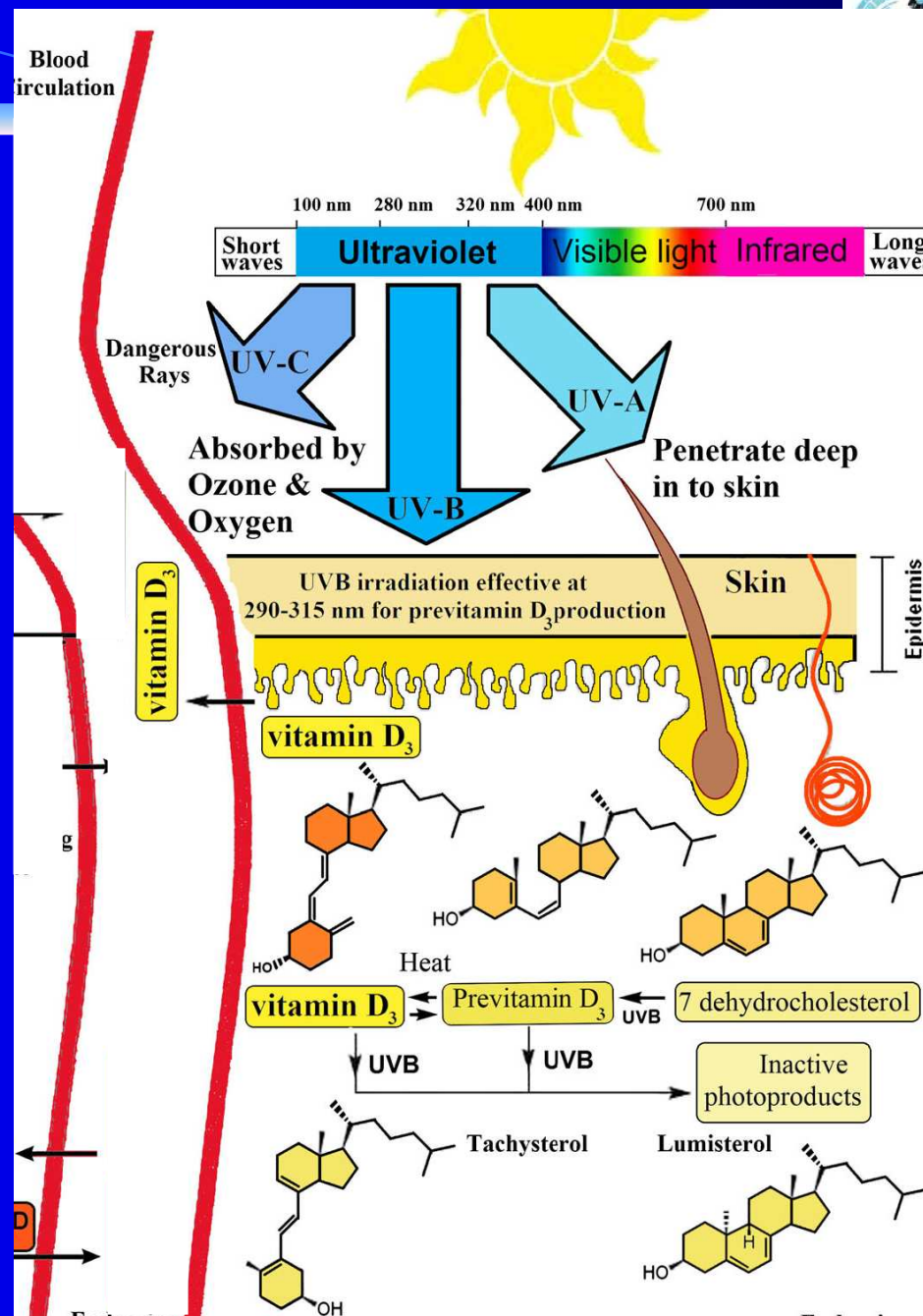
Apporto dietetico di
vitamina D

→ BASSO ↔

per la tipologia della dieta
(meno grassi animali)

per la infrequente supplementazione
di vitamina D negli alimenti
di comune uso

La principale fonte di
vitamina D
per bambini e adulti
è l'esposizione
alla luce solare



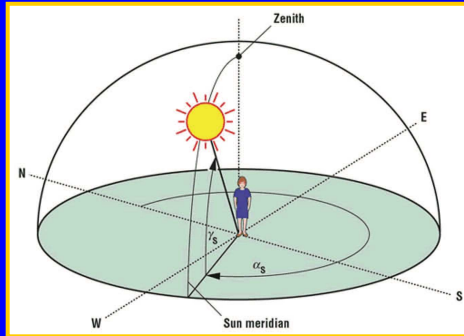
Una piena esposizione del corpo ai raggi UV
che provoca un leggero colore rosa della pelle
(dose minima eritemica, 1 MED)
è equivalente ad un'assunzione orale
di vitamina D3 nel range di 250-625 mcg



10.000-25.000 UI
40-100 gtt dei preparati di colecalciferolo



Fattori che influenzano la sintesi solare di vitamina D3



- Latitudine
- Stagione
- Orario di esposizione

Coordinate geografiche di Ferrara
Latitudine: 44°50'36" N
Longitudine: 11°36'31" E
Altitudine sul livello del mare: 12 m

Take home

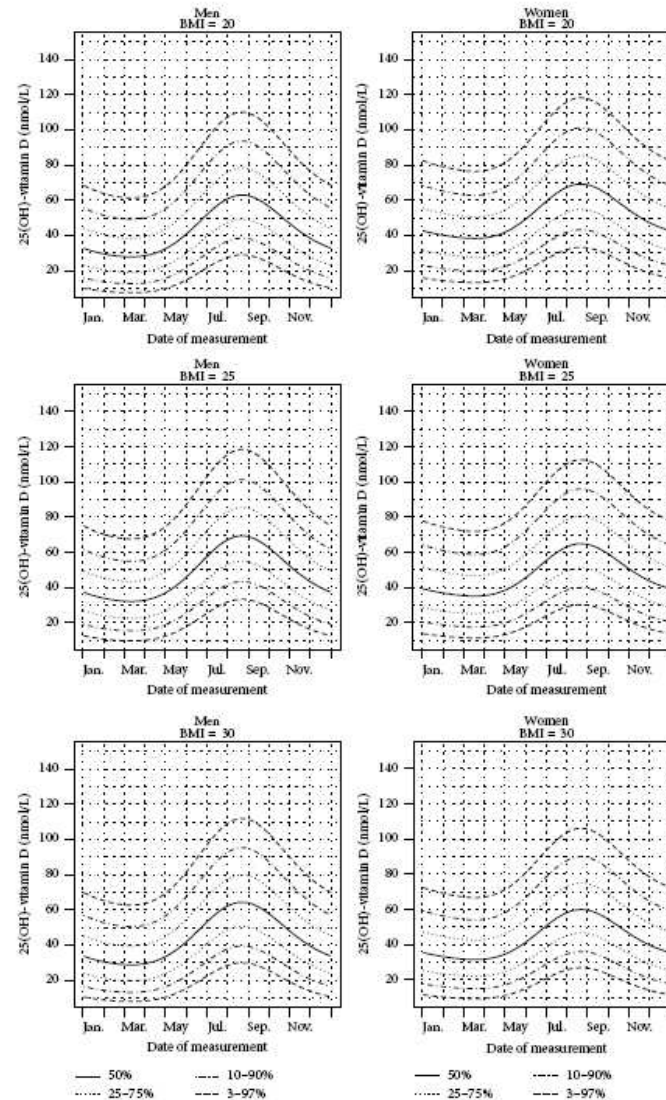
L'angolo zenitale del sole ha un'influenza drammatica sulla produzione cutanea di vitamina D3
Un angolo più obliquo determina un efficace assorbimento della radiazione solare UVB dallo strato di ozono
Alle latitudini Italiane, tali condizioni si verificano **in primavera ed estate tra le ore 10 e le 15 "solari"**
Per la diversa inclinazione dell'asse terrestre la finestra oraria di esposizione efficace si restringe in autunno fino quasi ad annullarsi ed inverno

Inquinamento → particolato fine sospeso nell'atmosfera può sia assorbire che riflettere gli UVB
Nuvole → riflettono molti UVB indietro nello spazio

Fattori che influenzano la sintesi solare di vitamina D3

Stagioni

Quantiles of 25(OH)D according to the date of measurement (horizontal units expressed in month of measurements) for men and women with different BMI values



Take home

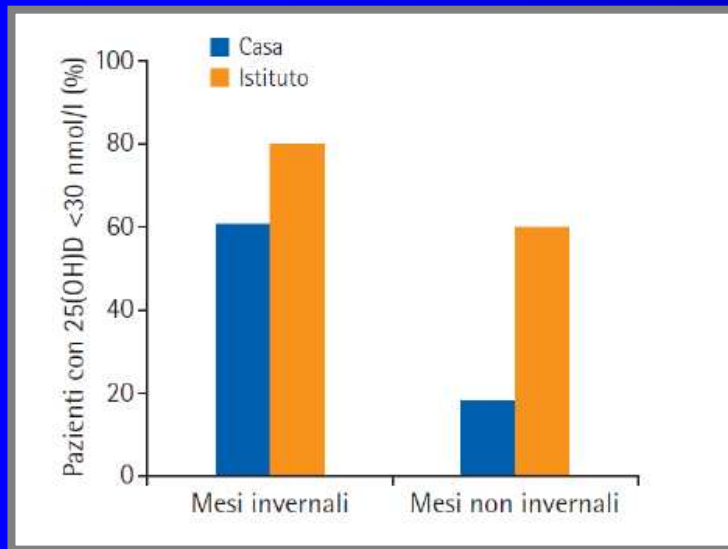


Fattori che influenzano la sintesi solare di vitamina D3

Stagioni

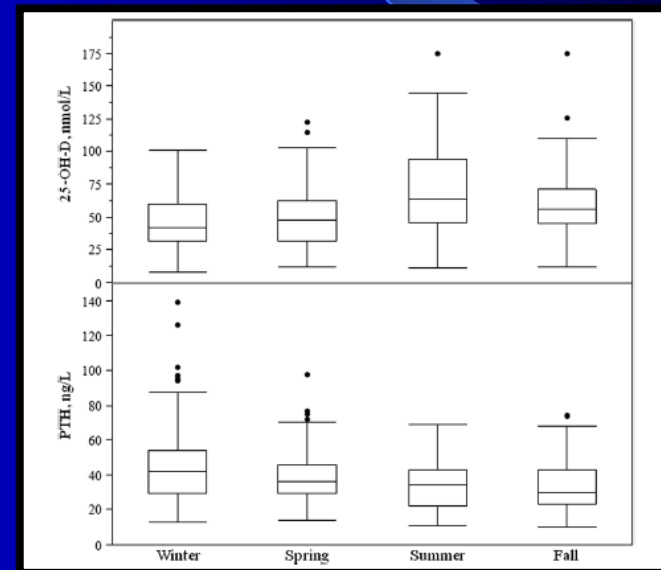
Prevalenza di ipovitaminosi D in Italia

ANZIANI



Rossini M e al. It J Min Elect Metab 1990

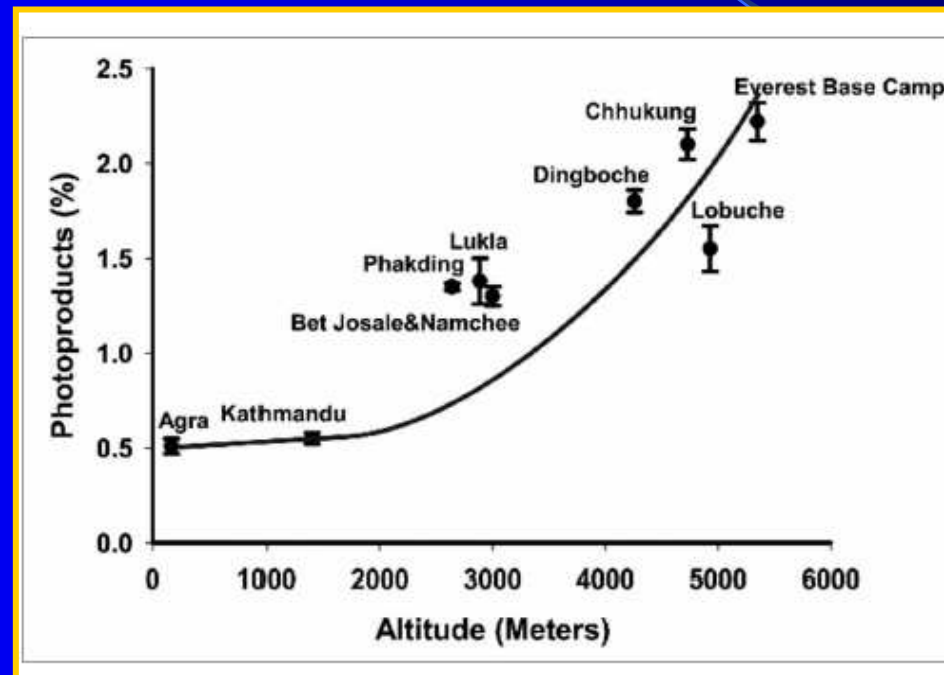
ADOLESCENTI



Vierucci et al. Italian Journal of Pediatrics 2014

Fattori che influenzano la sintesi solare di vitamina D3

Altitudine

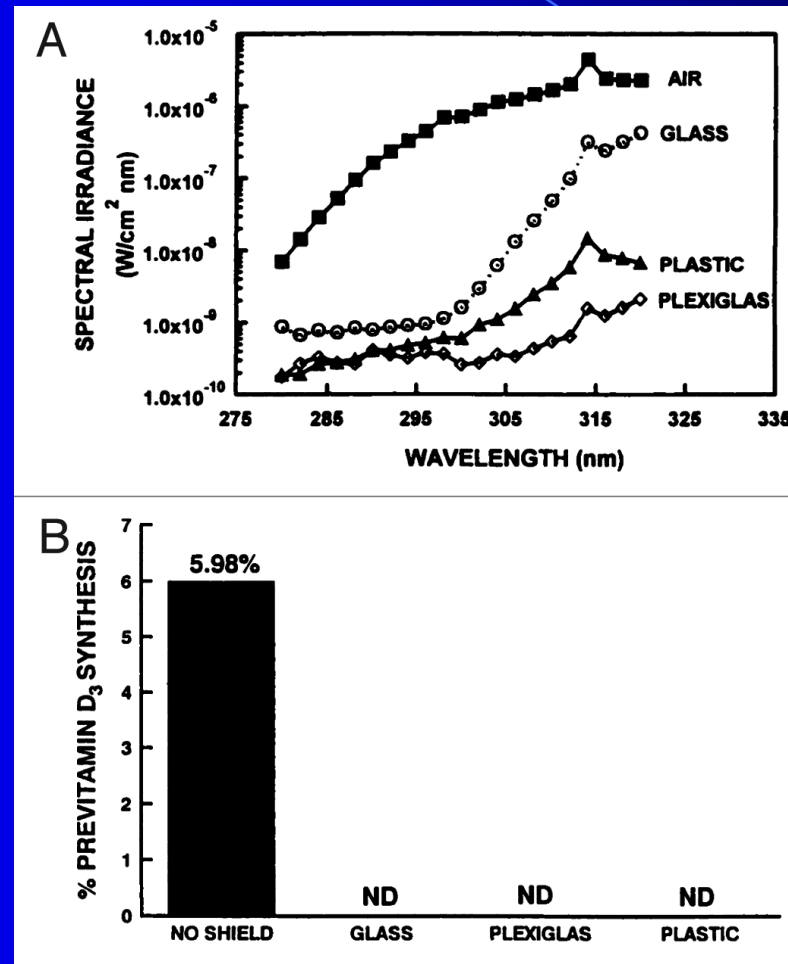


In montagna l'atmosfera filtra meno raggi UVB rispetto alla spiaggia, quindi la produzione è più efficiente

Fattori che influenzano la sintesi solare di vitamina D₃

VETRO

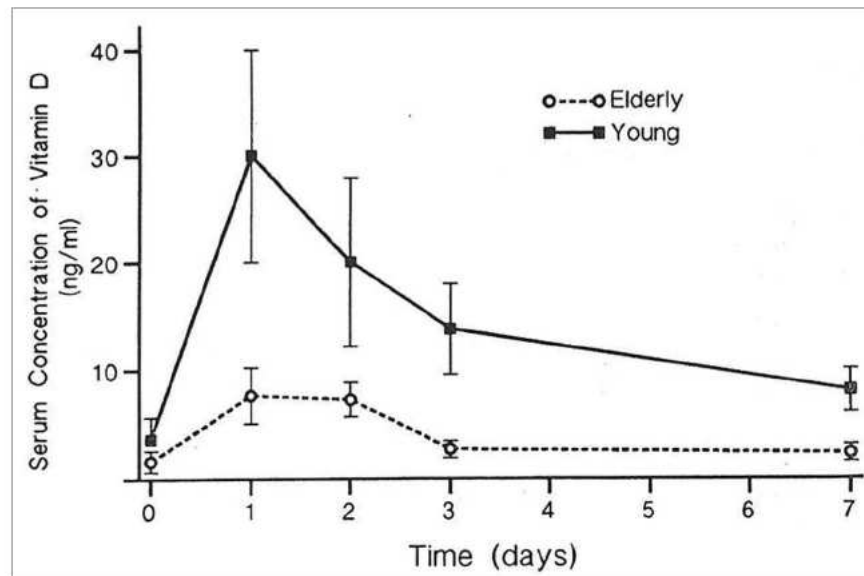
blocca
i raggi UVB



Fattori che influenzano la sintesi solare di vitamina D3

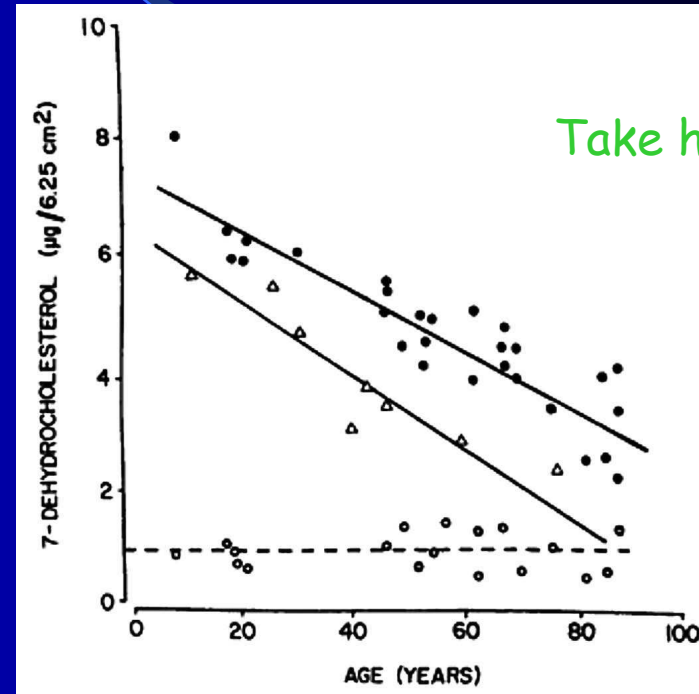
ETA'

Circulating concentrations of vitamin D in healthy young and elderly volunteers exposed to UV radiation



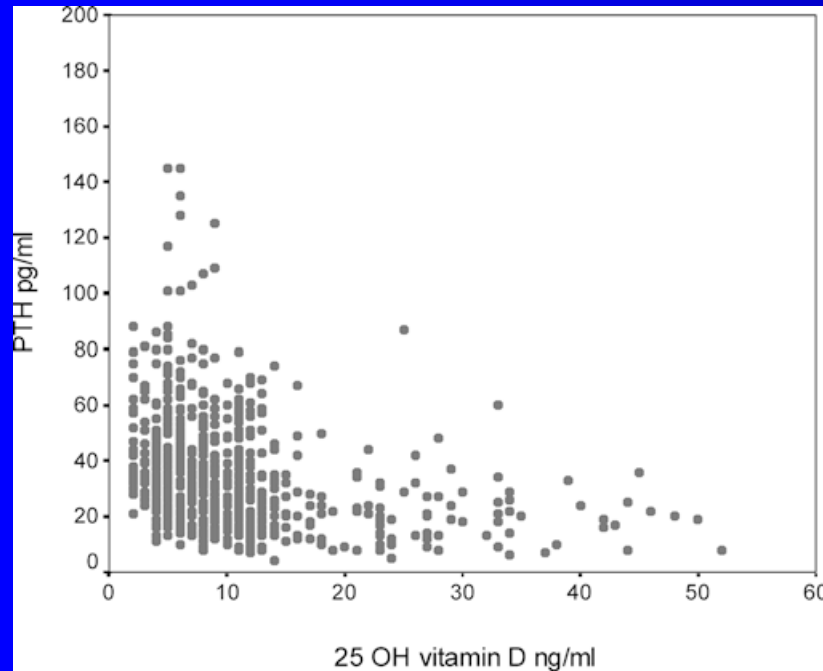
A parità di esposizione solare il soggetto anziano produce il 30% in meno di un soggetto giovane

Concentrations of 7-dehydrocholesterol (provitamin D3) per unit area of human epidermis (•), stratum basale (△) and dermis (○) obtained from surgical specimens from donors of various ages

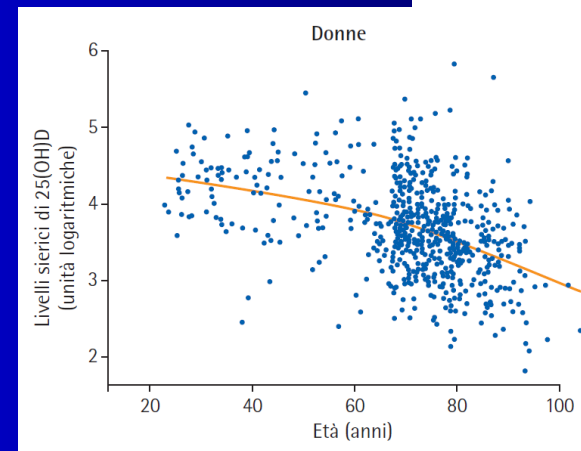
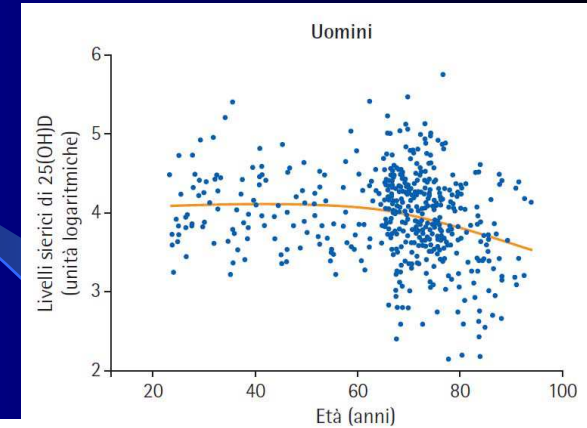


A linear regression analysis revealed slopes of -0.05 , -0.06 , and -0.0005 for the epidermis ($r = -0.89$), stratum basale ($r = -0.92$), and dermis ($r = -0.04$), respectively. The slopes of the epidermis and stratum basale are significantly different from the slope of the dermis ($p < 0.001$).

Prevalenza di ipovitaminosi D in Italia



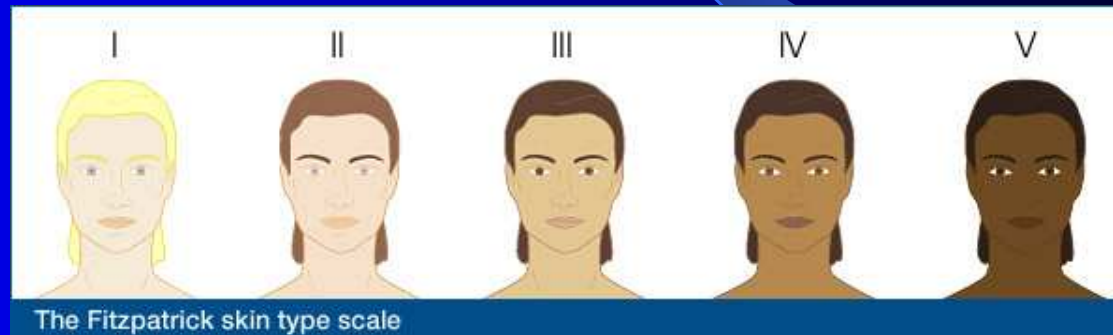
high prevalence (27%) of severe vitamin D deficiency (serum values <5 ng/ml) in elderly women (60-80 aa)



Maggio D et al Journal of Gerontology: 2005, 60A:1414

Fattori che influenzano la sintesi solare di vitamina D3

PIGMENTAZIONE CUTANEA



Il fototipo (colore) della pelle di un individuo influenza l'efficienza della produzione di vitamina D perché la melanina assorbe i raggi UVB

Fattori che influenzano la sintesi solare di vitamina D3

QUANTITA' DI CUTE ESPOSTA

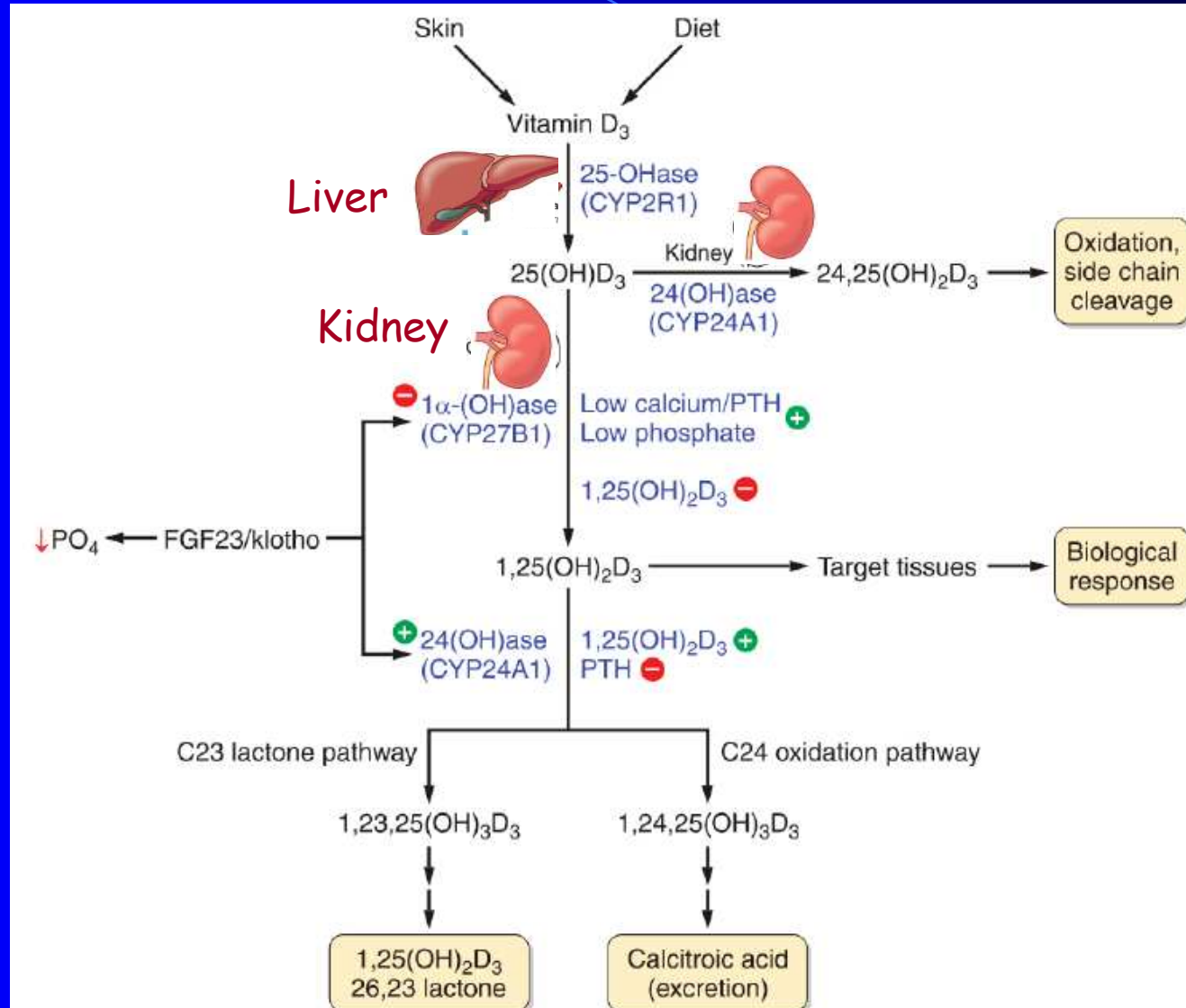
Almeno il 40% della CUTE dovrebbe essere esposta per avere una produzione ottimale
la cute del tronco è più efficiente
mani, faccia e piedi producono molto poco



USO DI FILTRI SOLARI

Assorbono i raggi UVB
un SPF (*sun protection factor*) pari a 15
riduce del 95-99% circa la sintesi cutanea di vitamina D3

VITAMINA D VIE METABOLICHE



25(OH)D₃-1 α -IDROSSILASI EXTRA-RENALE (CYP27B1)

Take home

Cell/Tissue
Bone
Breast (N,C)
Brain
Colon (N, C)
Dendritic cell, Macrophage
Endothelial cells
Keratinocytes, skin
Pancreatic islet
Parathyroid (N,C)
Placenta,/Decidua
Prostate (N,C)

La produzione locale di 1,25(OH)₂D
con modalità autocrina e/ paracrina
può essere responsabile della regolazione di circa 200 geni

PROTEINE LEGANTI LA VITAMINA D (DBP)

Take home

Tre principali forme
sei combinazioni alleliche

- concentrazioni variabili
- diversa affinità >>>>> 25(OH)D₃
>> 1- 25(OH)₂ D₃

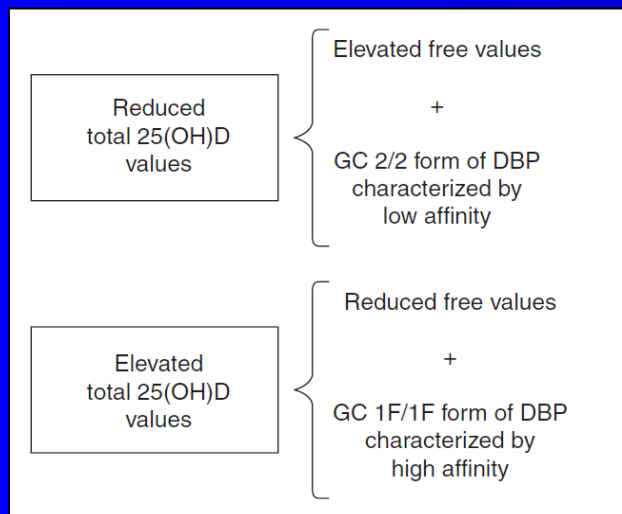
Mantengono stabile i depositi di vitamina D

Sequestrano actina
Legano acidi grassi
Funzionano da fattore chemotattico

EFFETTI POTENZIALI SULLA
BIODISPONIBILITÀ DI VITAMINA D

PROTEINE LEGANTI LA VITAMINA D (DBP)

Affinity of the binding may regulate both the total and free 25(OH)D levels



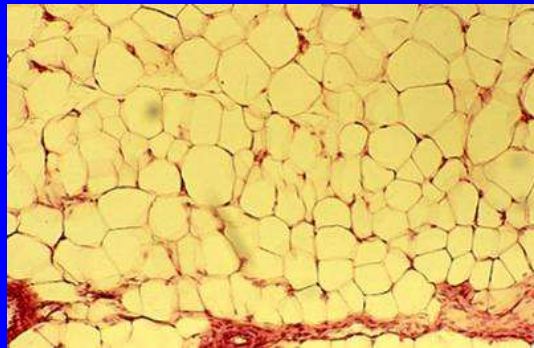
Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship

Bone mineral density is associated to the levels of free 25(OH)D but not to the total circulating values of the vitamin

Powe CE et al Journal of Bone and Mineral Research 2011;26; 1609

Romagnoli E et al. Eur Jour Endocrinol. 2013; 169: R59

Vitamina D e tessuto adiposo



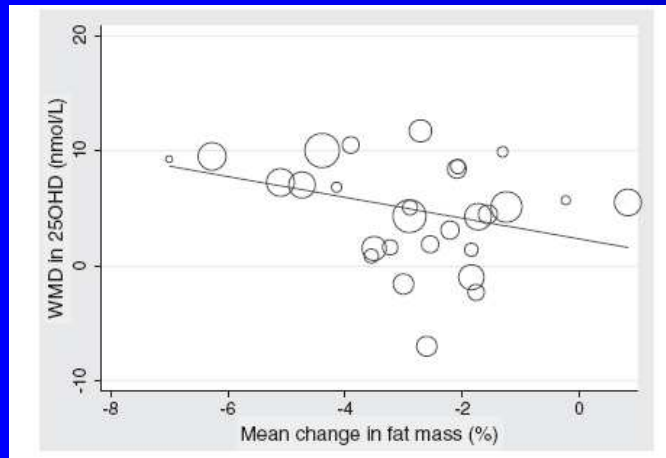
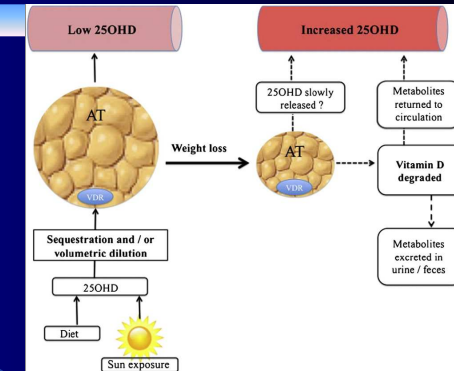
La vitamina D è fortemente liposolubile
viene rapidamente assorbita a livello
duodenale e digiunale e quindi
distribuita attraverso la circolazione
linfatica quasi totalmente al tessuto adiposo,
da cui viene liberata in piccole
quantità rispetto alla quota immagazzinata

Maggiore massa adiposa
"sequestro e/o diluizione volumetrica di vitamina D"
↓
rischio di carenza di vit D è più elevato nei soggetti obesi

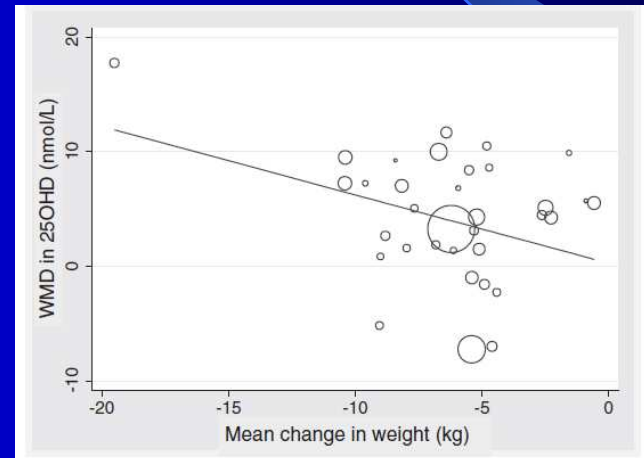


Vitamina D e tessuto adiposo

Reductions in body weight and percent fat mass increase the vitamin D status of obese subjects: a systematic review and meta-regression analysis



Relationship between change in FM (%) and change in vitamin D status (WMD)



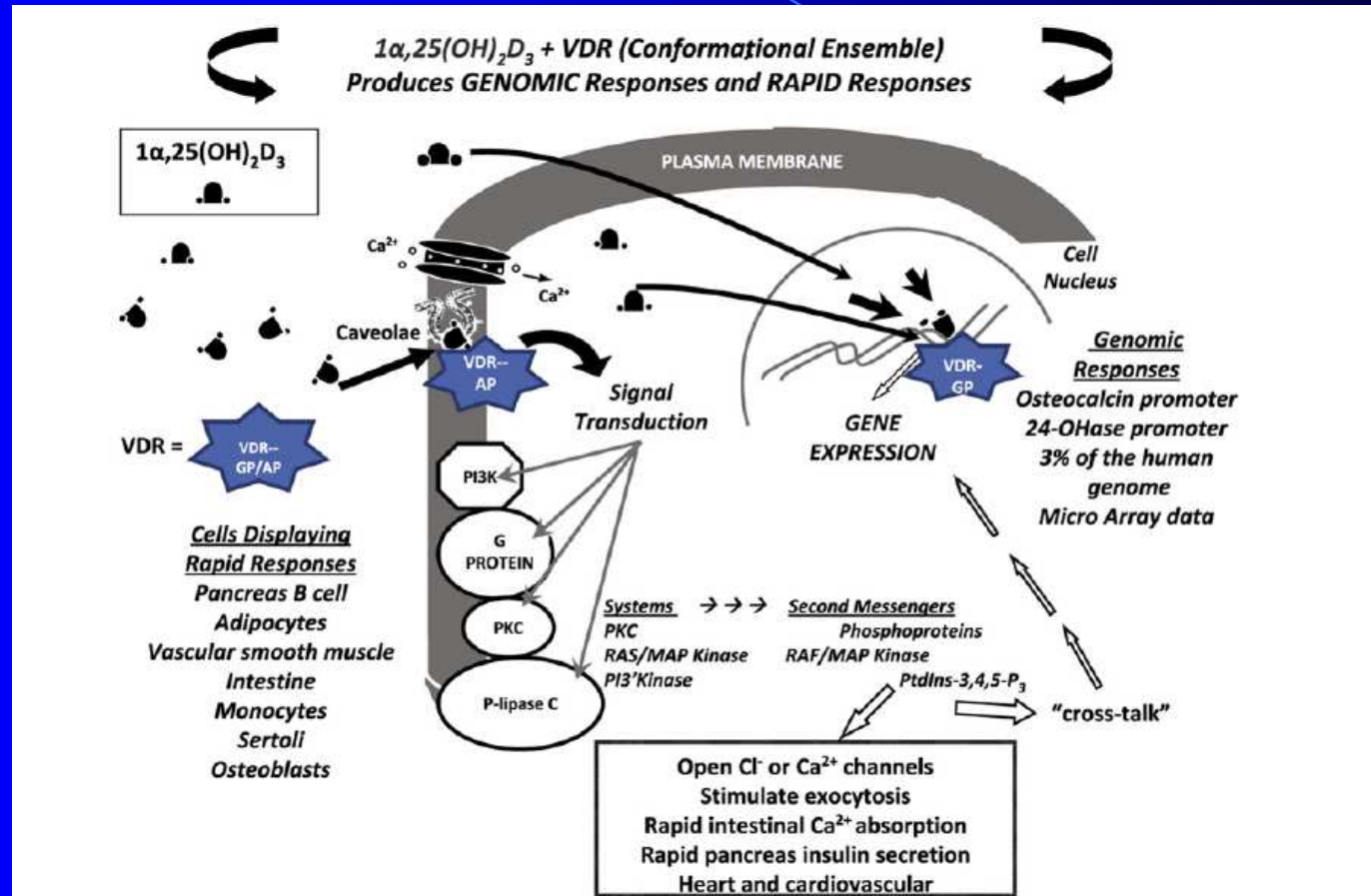
Relationship between change in FFM (kilograms) And change in vitamin D status (WMD)

This systematic review provides good evidence for an inverse relationship between weight and fat loss and 25OHD in obesity

Although overall in support of a volumetric dilution phenomenon in obesity, the review cannot discount a sequestration effect and possibly extensive degradation of 25OHD after weight loss



1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ activation of genomic and non-genomic (rapid response) cellular signaling

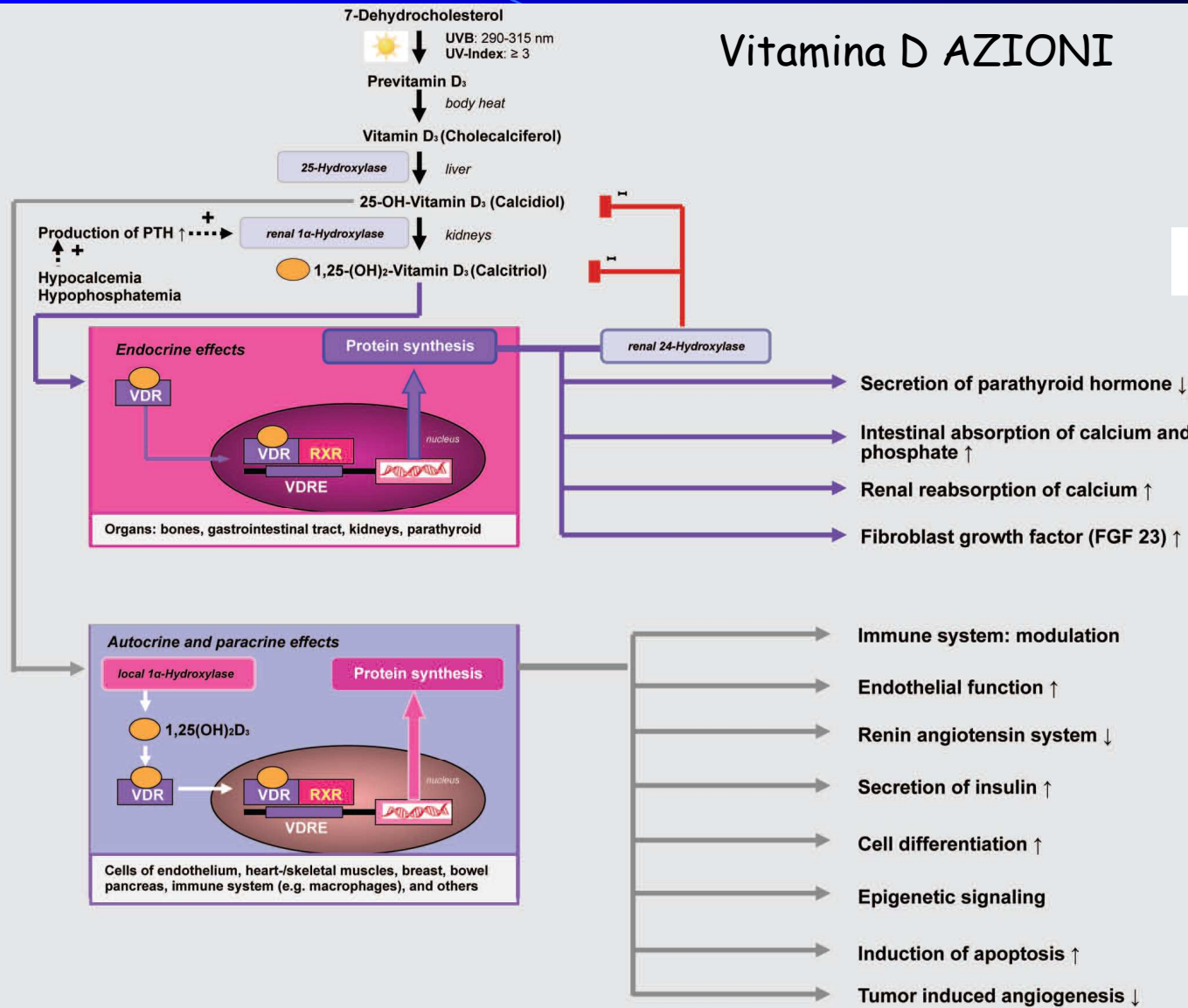


Take home

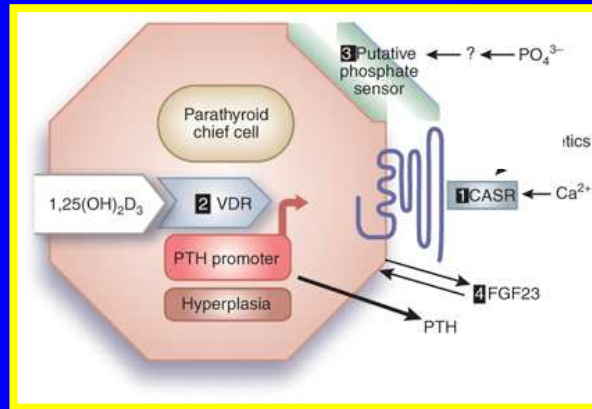
Il genoma umano contiene circa 22.000 geni; circa 3000 sono regolati da VDR

Vitamina D AZIONI

Take home



Vit D → PTH



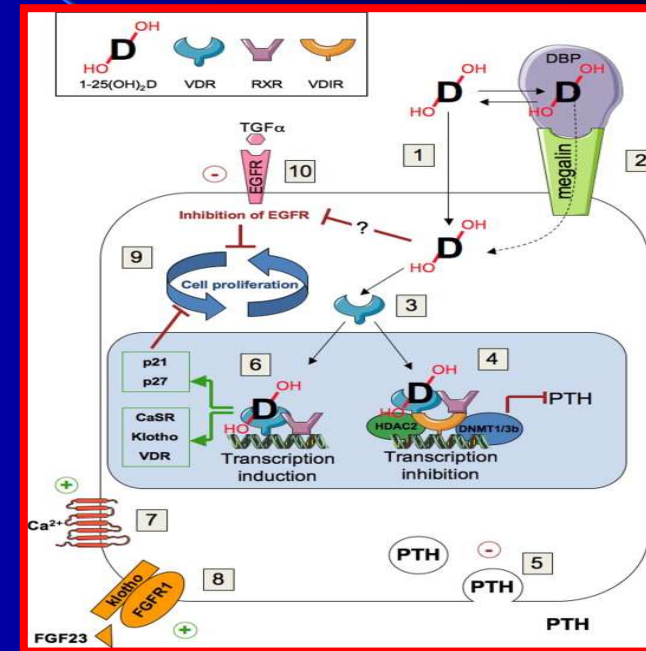
Effetti diretti → VDR

A livello delle cellule paratiroidi

reprime l'espressione del gene del PTH

aumenta l'espressione del gene codificante VDR

regola in senso stimolatorio l'espressione di CaSR



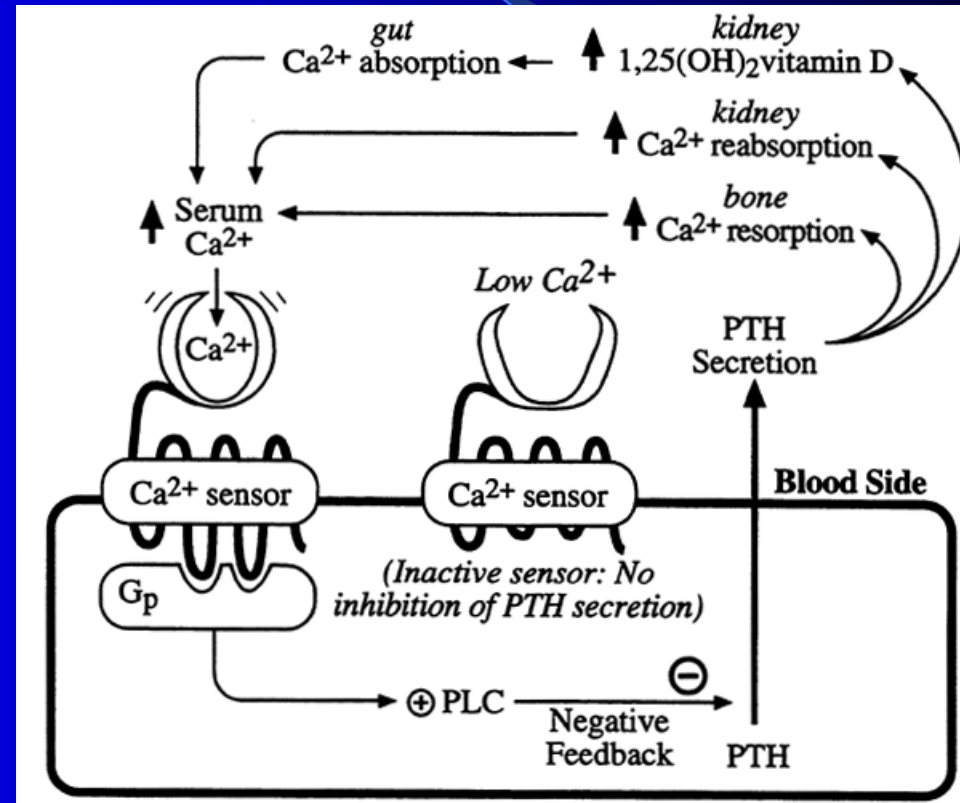
Ha azione anti-proliferativa meccanismo verosimilmente VDR-indipendente che coinvolge il pathway EGFR/TGFα

Vit D → PTH

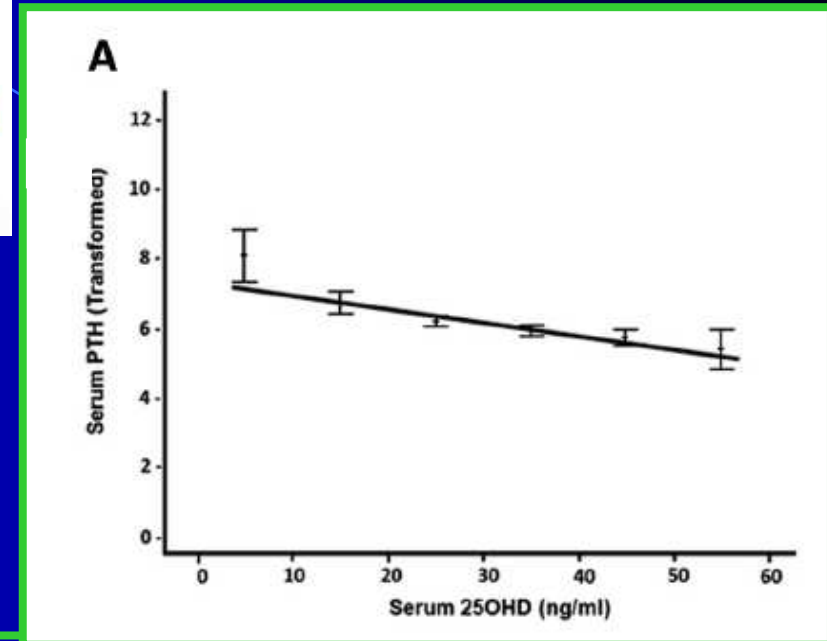
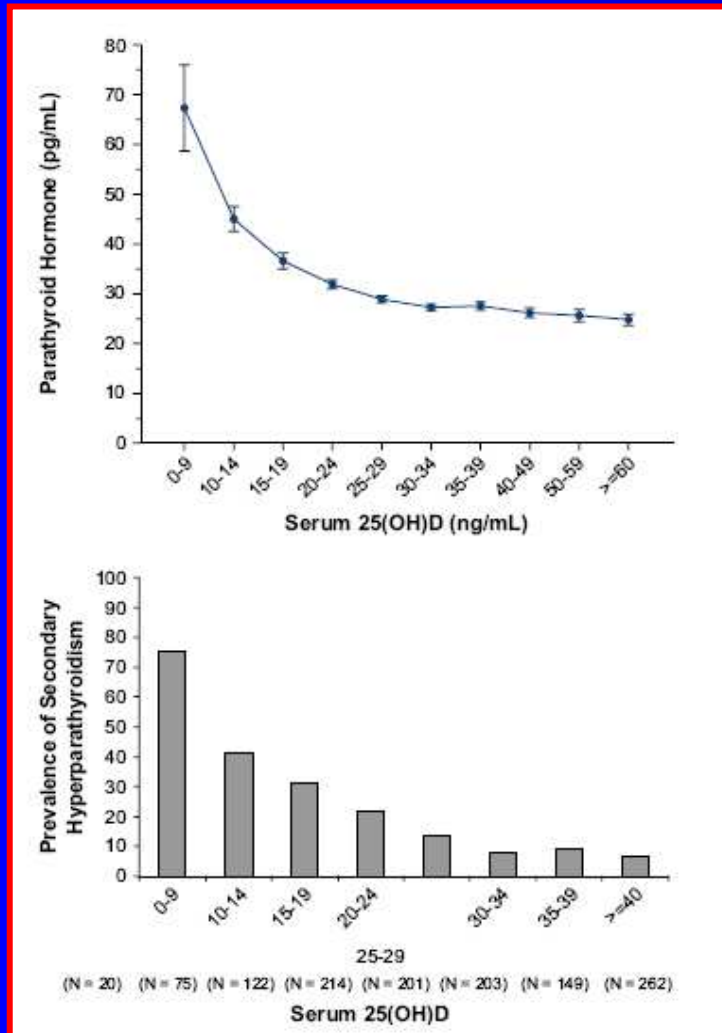
Effetti indiretti → Calcemia

La sintesi del PTH
è controllata dalle
concentrazioni di
Ca⁺⁺ nei fluidi
extracellulari

↓ Ca → ↑ PTH



Vit D → PTH



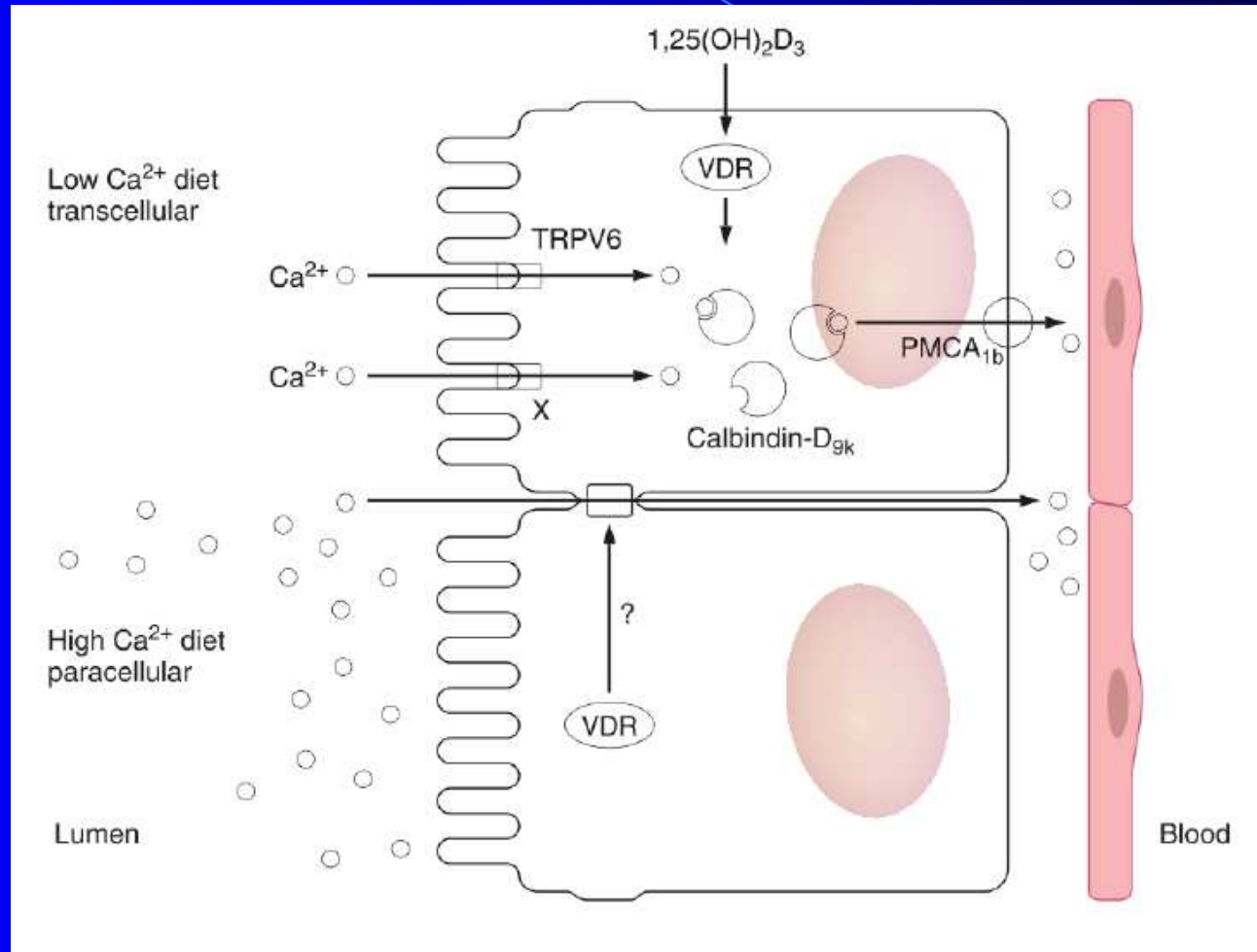
Serum PTH was inversely correlated with serum 25OHD ($r=0.256$, $P=0.0005$), but no threshold as defined by suppression of serum PTH was found within the serum 25OHD range 6-60 ng/ml

Sai AJ et al *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96: E436

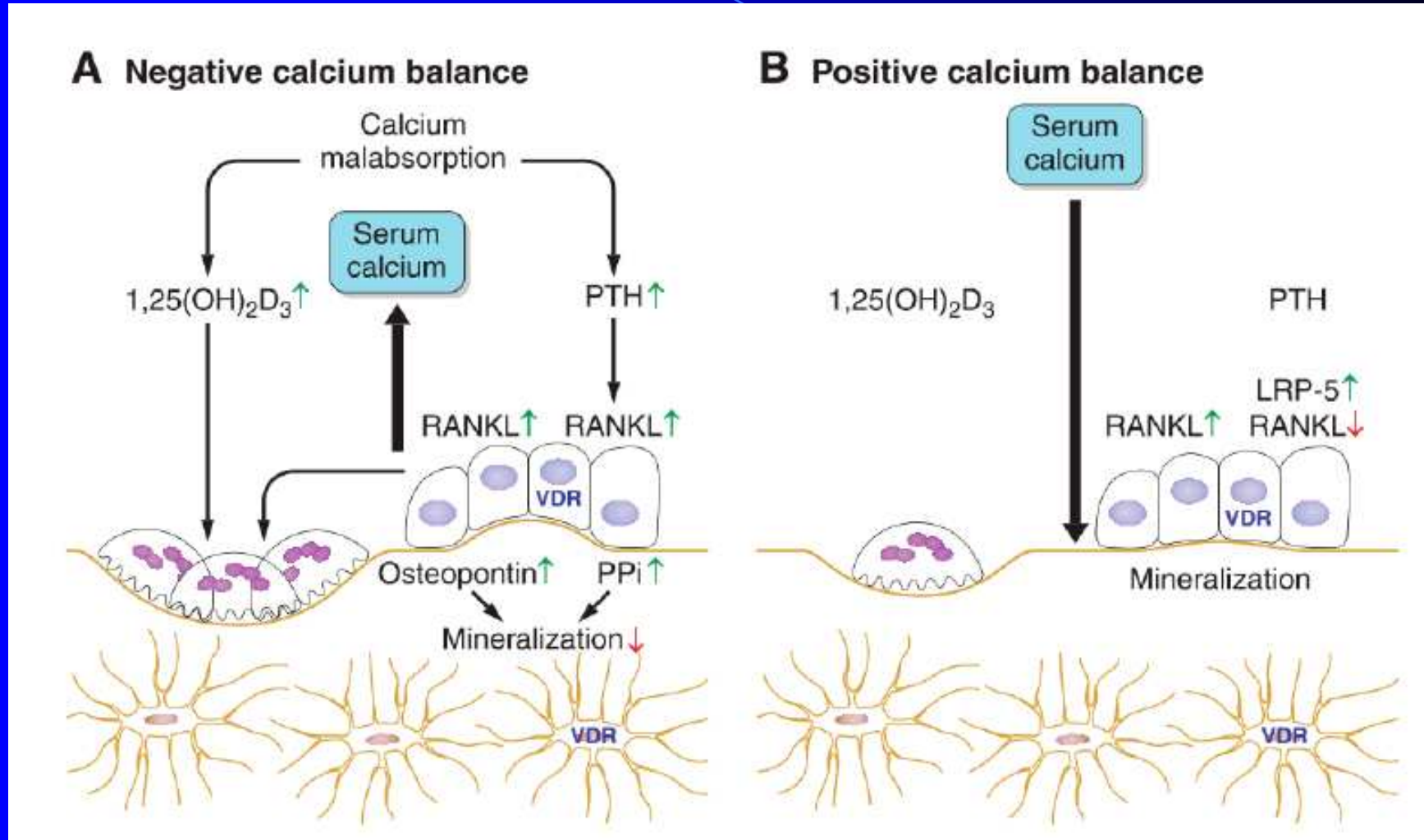
Serum PTH values began to increase with 25(OH)D concentrations less than 29.8 ng/ml



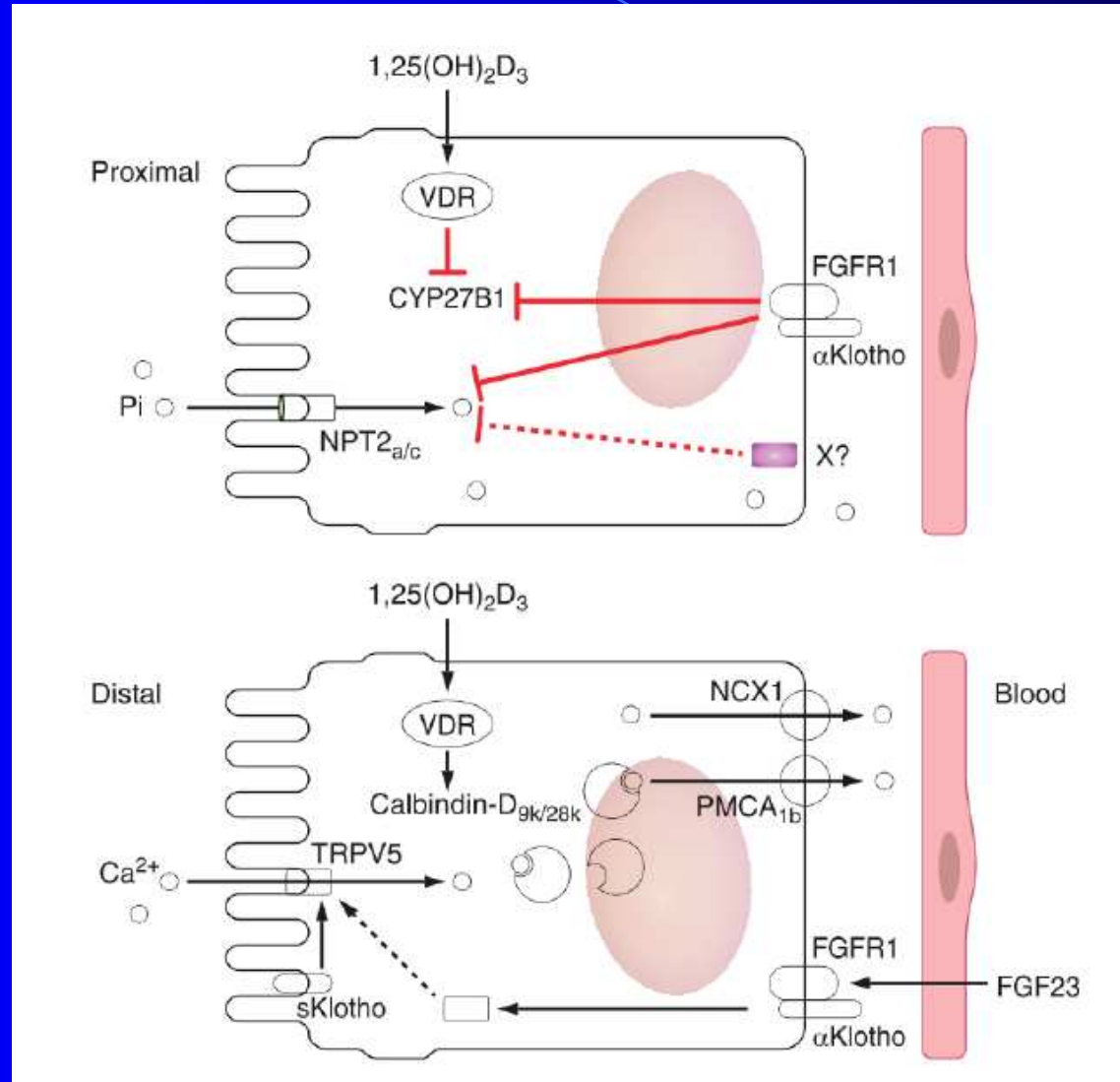
Effetto della vitamina D sull'intestino



Effetto della vitamina D sull'osso



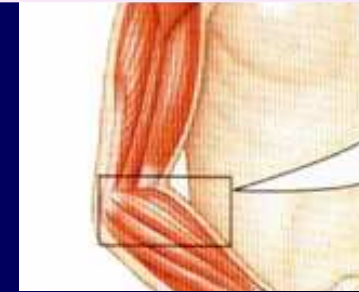
Effetto della vitamina D sul rene



Vitamina D

1,25(OH)₂D

Effetti sul tessuto muscolare

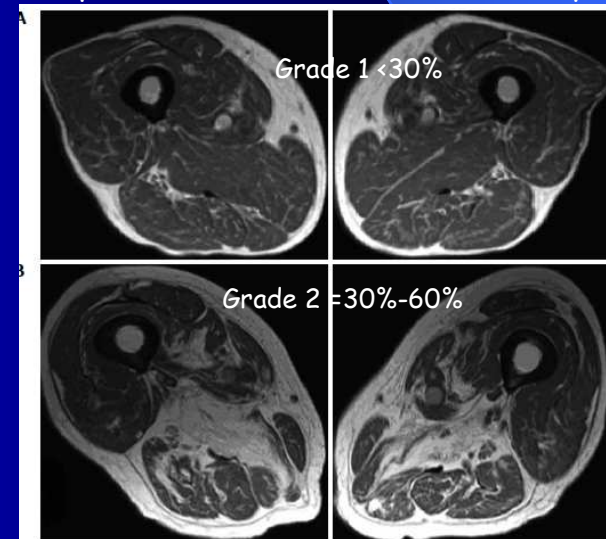


- Stimola la produzione di proteine muscolari
- Attiva alcuni meccanismi di trasporto del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico, (che risultano essenziali per la contrazione muscolare)

Ipovitaminosi D → quadri di miopatia prossimale, sarcopenia e riduzione della forza muscolare, con disturbi dell'equilibrio e con conseguente aumento del rischio di cadute

Il corrispettivo istologico è costituito da un'atrofia delle fibre muscolari di tipo II, un aumento degli spazi tra le fibrille muscolari e la sostituzione del tessuto muscolare con cellule adipose e tessuto fibroso

Imaging of two different grades of fatty degeneration and atrophy involving thigh muscle in patients with vitamin D deficiency



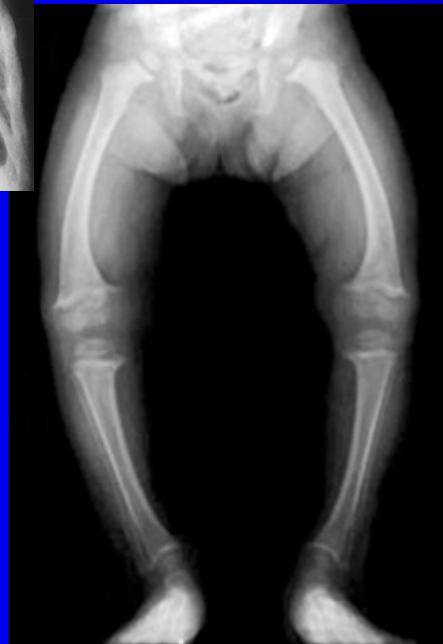
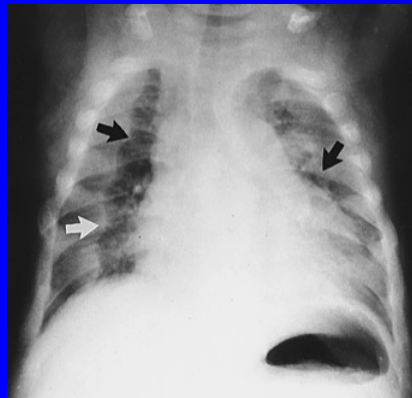
Bignotti b et al World J Radiol 2014.28; 6: 119

Causes of Vitamin D Deficiency⁵⁸

Causes	Example
Reduced skin synthesis	Sunscreen, skin pigment, season/latitude/time of day, aging, skin grafts
Decreased absorption	Cystic fibrosis, celiac disease, whipple disease, Crohn disease, gastric bypass, medications that reduce cholesterol absorption
Increased sequestration	Obesity
Increased catabolism	Anticonvulsant, glucocorticoid, highly active antiretroviral treatment, and some immunosuppressants
Breastfeeding	
Decreased synthesis of 25-hydroxyvitamin D	Hepatic failure
Increased urinary loss of 25-hydroxyvitamin D	Nephrotic proteinuria
Decreased synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D	Chronic renal failure
Heritable disorders	Genetic mutations causing rickets, or vitamin D resistance
Acquired disorders	Tumor-induced osteomalacia, primary hyperparathyroidism, hyperthyroidism, granulomatous disorders such as sarcoidosis, tuberculosis, and some lymphomas

Rachitismo

Insufficiente mineralizzazione del tessuto osseo e della matrice cartilaginea di neoformazione



- incurvamento ossa lunghe
- gambe arcuate
- malformazioni delle giunture o delle ossa
- fratture
- lento sviluppo dei denti
- debolezza muscolare

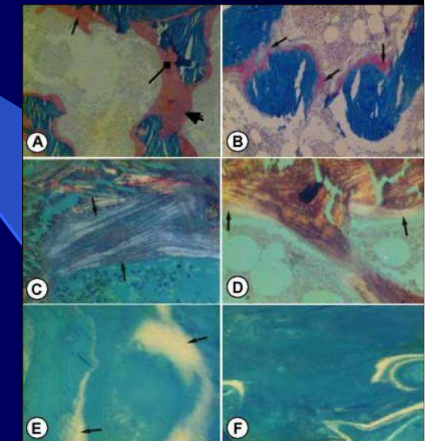


Osteomalacia

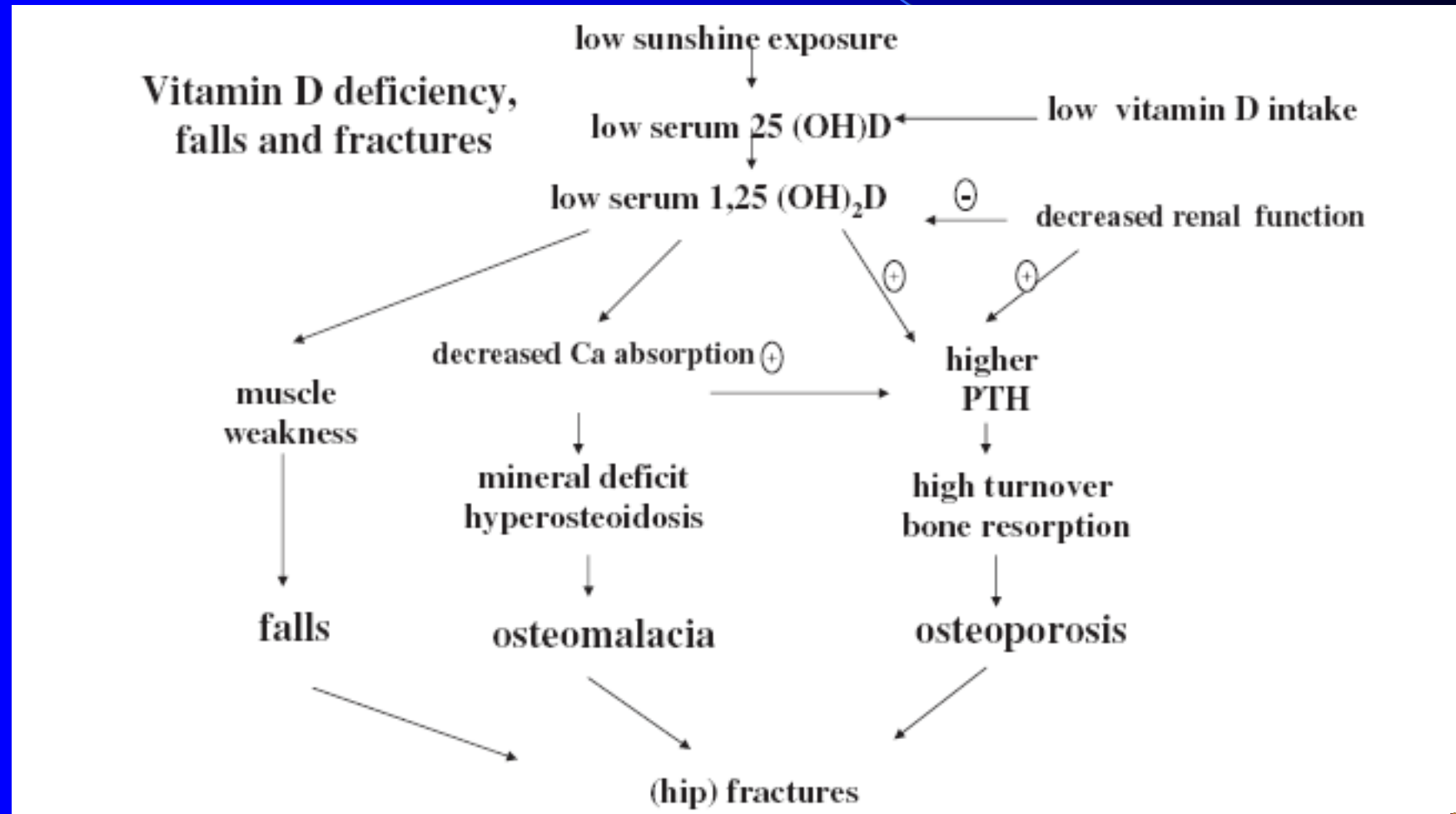
Demineralizzazione delle
ossa già formate

Osteoporosi

Demolizione della matrice
osteoide



The pathophysiologic pathways from vitamin D deficiency to osteoporosis, osteomalacia, falls and fractures



STATO VITAMINICO D



livelli circolanti di 25(OH)D totali

25(OH)D₂ + 25(OH)D₃

precursori dei metaboliti attivi

1,25(OH)₂D₂ + 1,25(OH)₂D₃

Take home

1,25(OH)₂D serica non è un indice affidabile

1000 volte meno concentrata di 25(OH) D

Finemente modulata in uno stretto range da calcio fosfato e PTH

L'iperparatiroidismo può up regolare a dispetto dei bassi livelli di 25(OH)D

STATO VITAMINICO D



livelli circolanti di 25(OH)D totali

Take home

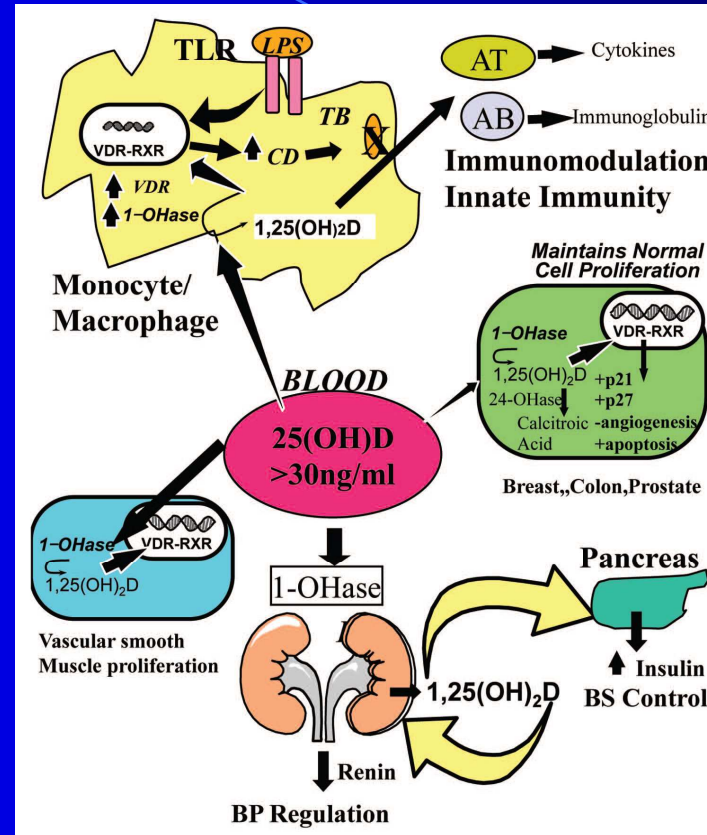
QUALE CUT-OFF ?

Effetti
scheletrici



Effetti extra
scheletrici

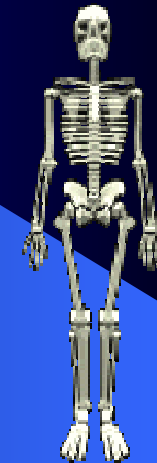
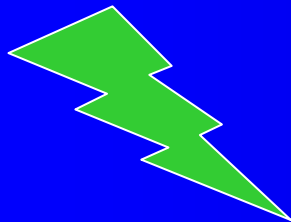
Livelli circolanti di 25(OH)D totali : quale soglia?



Non sono stati ancora definite una soglia o multiple soglie per gli effetti non classici della vitamina D e in questo setting mancano trials di intervento, randomizzati e controllati (RCTs), in larga scala

LA DEFINIZIONE DEI LIVELLI SUFFICIENTI DI VITAMINA D SI BASA SUGLI EFFETTI SCHELETRICI

- ❑ Soppressione dei livelli serici di PTH
- ❑ Assorbimento massimale del calcio intestinale
 - ❑ Riduzione rischio di cadute
 - ❑ Prevenzione delle fratture
 - ❑ Aumento BMD
- ❑ Riduzione alterazioni osteomalaciche all'istomorfometria ottenuta da biopsia ossea

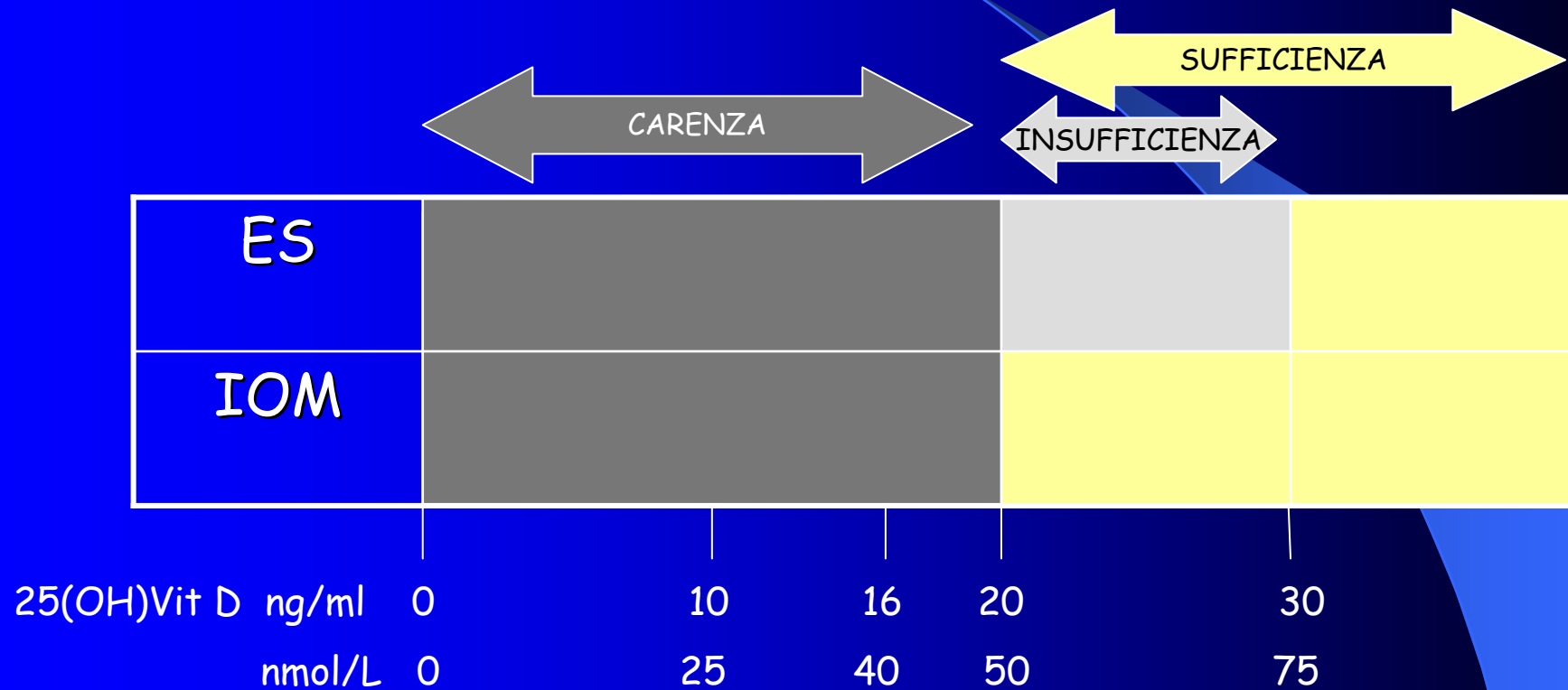


The position of the IOM and the US Endocrine Society (ES) in the definition of vitamin D sufficiency based on different skeletal outcomes

Skeletal outcome	IOM	US ES
Intestinal calcium absorption	A threshold for normal calcium absorption occurs at a serum level of 25(OH)D of 5–10 ng/ml (102, 103)	Calcium absorption is optimized at serum 25(OH)D level of 30 ng/ml (104)
Evidence of osteomalacia by histomorphometry from bone biopsy	Only 1% of patients with 25(OH)D levels above 20 ng/ml have osteomalacia (23)	No evidence of osteomalacia in all patients with 25(OH)D more than 30 ng/ml (8.5% of patients with 25(OH)D levels above 20 ng/ml have osteomalacia) (23)
Relationship between serum 25(OH)D and serum PTH levels	No evidence for a plateau of serum PTH levels or a plateau for 25(OH)D levels between 10 and 50 ng/ml; however, PTH levels can vary significantly by sex, age, time of day, kidney function, and dietary calcium (105, 106)	PTH begins to plateau in adults who have 25(OH)D levels between 30 and 40 ng/ml (1, 107)
Fracture risk reduction	Vitamin D at 800 UI/day provides some benefit in fracture risk reduction in elderly but only when calcium supplementation was added to the treatment (108, 109, 110)	Antifracture efficacy of vitamin D started at 25(OH)D levels of at least 30 ng/ml. This level is reached only in trials that gave at least 800 UI/day vitamin D ₃ (111, 112)
Fall risk reduction	Vitamin D supplementation does not prevent falls. The reanalysis of data presented by the US ES indicates that there is no significant dose–response relationship between the risk of fall and the achieved 25(OH)D levels (63, 113)	Vitamin D supplementation at doses at least 800 UI/day reduces the risk of falls, particularly in elderly with vitamin deficiency at baseline. A gain in lower extremity strength or function and an improvement in body sway are also observed (115, 117)
Increase in BMD	Intervention studies showed little increase in BMD in vitamin-D-replete participants. Moreover, little or no additional benefit in BMD is observed with serum 25(OH)D levels above 20 ng/ml (116, 117, 118)	Higher hip BMD is associated with high serum 25(OH)D levels throughout the reference range of 9–37 ng/ml (119, 120)

STATO VITAMINICO D

Take home



STATO VITAMINICO D

Take home

Apporti consigliati di calcio e vitamina D nelle diverse fasi della vita (modificata da 2 e 3)

Gruppo	Calcio		Vitamina D			
	RDA (mg/die)	Livello soglia per la tossicità (mg/die)	RDA (IU/die)	Livelli di 25OHD corrispondenti agli RDA	Livello soglia per la tossicità (IU/die)	
0-6 mesi	200	1000	400	20	1000	
6-12 mesi	260	1500	400	20	1500	
1-3 aa	700	2500	600	20	2500	
4-8 aa	1000	2500	600	20	3000	
9-18 aa	1300	3000	600	20	4000	
19-50 aa	1000	2500	600	20	4000	
51-70 aa	M	1000	2000	600	20	4000
	F	1200	2000	600	20	4000
> 70 aa	1200	2000	800	20	4000	
Gravidanza o allattamento	14-18 aa	1300	3000	600	20	4000
	19-50 aa	1000	2500	600	20	4000

RDA: Recommended Dietary Allowance corrispondenti ai bisogni di $\geq 97.5\%$ della popolazione

Punti pratici

La vitamina D è un ormone che si forma nella pelle grazie agli effetti dei raggi UVB

Diversi fattori influenzano la sintesi solare (latitudine stagioni ora di esposizione altitudine età fototipo filtri solari)

1-25 (OH) D₃ è la forma ormonale attiva della vitamina
esplica le sue funzioni legandosi a recettori che sono ubiquitari
regola il signalling cellulare con modalità genomiche e non genomiche

Lo stato vitaminico D è definito dai livelli serici di 25 (OH) D

La definizione dei livelli di sufficienza si basa sugli effetti scheletrici della vitamina D

Livelli di 25 (OH) D di 20 ng/ml (50 nmol / L) sono necessarie per una ottimale salute muscoloscheletrica



Agenda futura

L'identificazione di VDR in più tessuti e cellule e l'osservazione che una moltitudine di geni possono essere direttamente o indirettamente regolati da $1,25(OH)_2D$ hanno fornito una spiegazione razionale per gli effetti non scheletrici della vitamina D ma studi randomizzati e controllati sono necessari per valutare i reali benefici di un trattamento

Ricerca una misurazione accurata dello stato vitaminico D





Grazie per l'attenzione

Bondanelli Marta
Franceschetti Paola
Rossi Roberta
Zatelli Maria Chiara

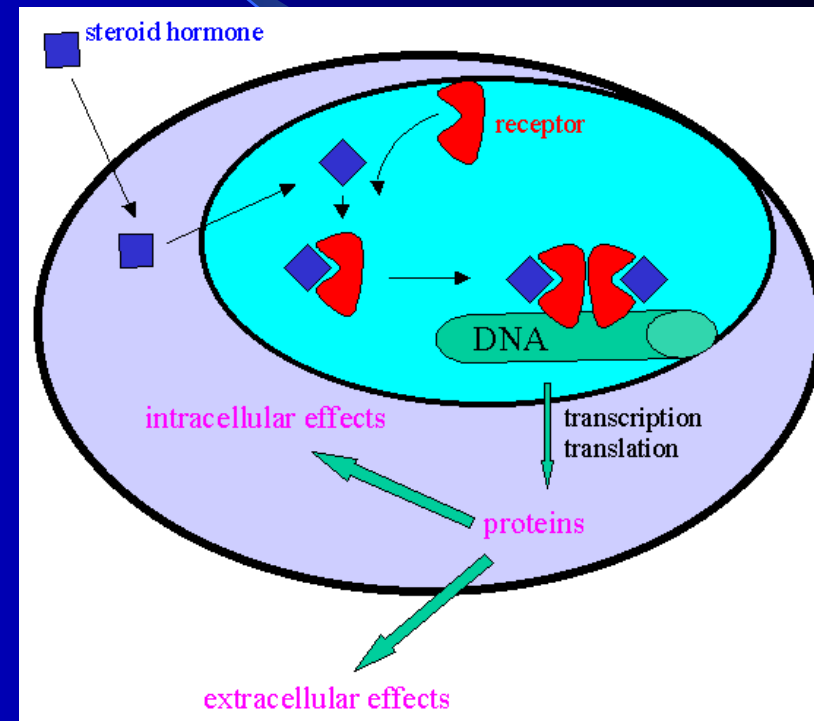
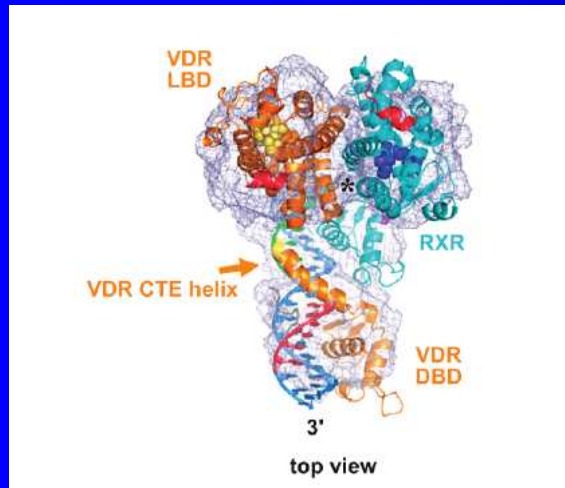
Tagliati Federico
Buratto Mattia
Bruni Stefania

Sezione di Endocrinologia e Medicina Interna
Direttore Prof. Ettore degli Uberti
Dipartimento di Scienze Mediche
Università degli Studi di Ferrara
Maria Rosaria Ambrosio mbrmrs@unife.it

Bellio Maria Enrica
Celico Mariella
Damiani Luca
D'Ercole Francesca
Lodi Micol
Lupo Sabrina
Mungari Roberta
Tarquini Mario

Rossi Martina

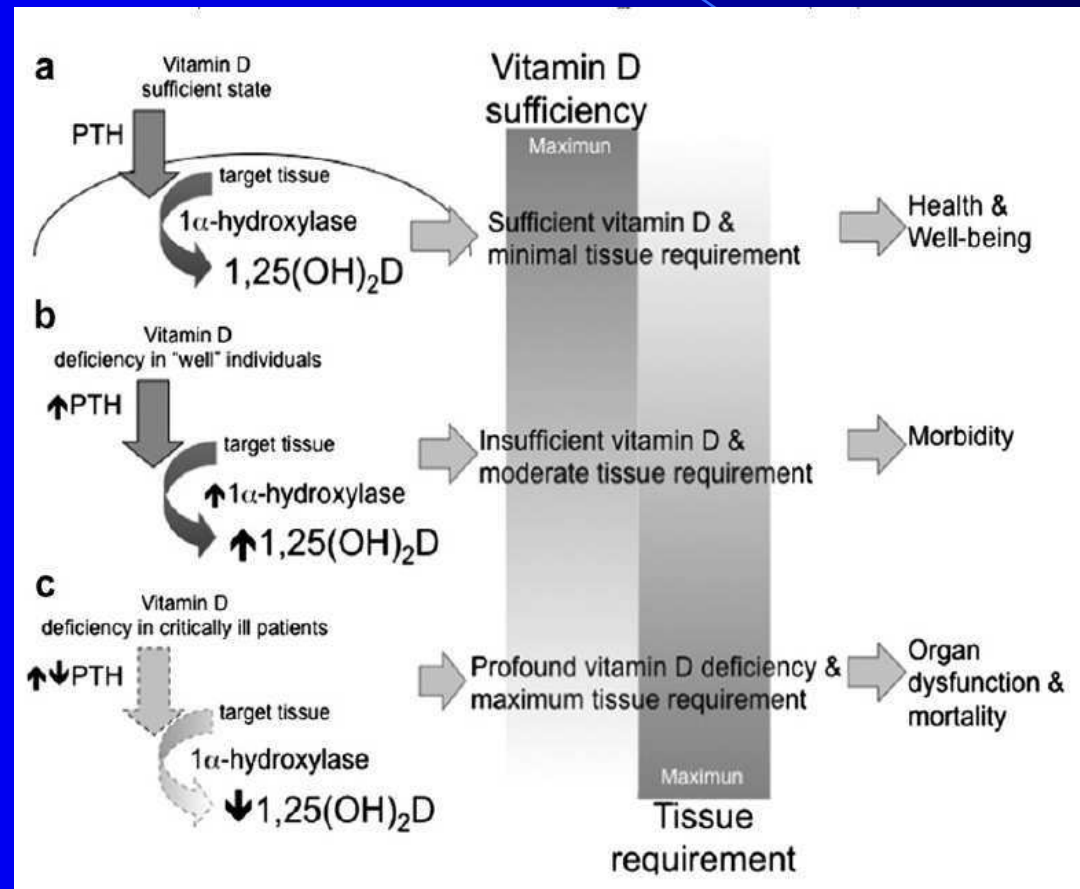
La vitamina D ha un recettore nucleare (VDR) che possiede un sito di legame all'ormone e un dominio di legame al DNA



Il recettore VDR è ubiquitario

VDR è presente in 30 tipi cellulari differenti

STATO VITAMINICO D



Gli effetti della vitamina D non dipendono solo dai livelli circolanti ma anche dalle richieste dei tessuti

Vitamin D, placenta development, fetal programming, and epigenetic modification

