

DEFICIT DI CALCIO E VITAMINA D

Dott.ssa Claudia Giavoli, UO Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Il calcio è il principale catione presente nel corpo umano. Per il 99% è presente in forma di cristalli di idrossiapatite nel tessuto osseo. Le principali fonti di assunzione nella dieta italiana sono costituite dai gruppi di alimenti “*Latte e derivati*” (per il 57%) e “*Cereali e derivati*”, “*Verdure e Ortaggi*” e “*Acqua e bevande non alcoliche*” (per il 9-10% ciascuno). La carenza di acuto calcio si manifesta con segni e sintomi caratteristici, in associazione con diverse patologie che non verranno esaustivamente trattate in questa relazione. Carenze croniche che si protraggono nel tempo hanno invece conseguenze soprattutto sulla salute dell’osso, come rachitismo (in età evolutiva), osteomalacia e osteoporosi (in età adulta). Tali carenze, al di là di gravi deficit nutrizionali sono prevalentemente legate a deficit di vitamina D. Solo il 10% del calcio introdotto con la dieta è assorbito passivamente, la restante quota subisce un trasporto attivo saturabile in corrispondenza del duodeno, controllato dall’ $1,25(\text{OH})_2\text{vitD}_3$. L’efficienza del trasporto dipende quindi dall’integrità della mucosa intestinale e dai livelli plasmatici di $1,25(\text{OH})_2\text{vitD}_3$ (Holick, 2007), che a loro volta, sono strettamente dipendenti dalla concentrazione plasmatica di paratormone (PTH), la cui secrezione, stimolata dalla riduzione della calcemia, regola la seconda idrossilazione (renale) della vitamina D. La condizione di ipocalcemia, infatti, attraverso la stimolazione dei recettori CaSR (calcium Sensing Receptor) espressi in corrispondenza delle paratiroidi, libera tali cellule dalla regolazione inibitoria del rilascio di PTH e ne consente la secrezione. In tal modo l’organismo può aumentare o ridurre l’assorbimento di calcio in relazione all’apporto nutrizionale. A livello renale, l’espressione del recettore CaSR è responsabile del riassorbimento tubulare di calcio finalizzato al mantenimento degli adeguati livelli di calcemia anche in condizioni di scarso intake alimentare. Un insufficiente apporto di tale ione con la dieta, infatti, si associa ad ipocalciuria compensatoria. Sono da considerarsi fisiologici valori di calciuria inferiori a 4 mg/kg/die. Si definisce assorbimento frazionale la quota di calcio assorbita rispetto a quanto assunto con la dieta; questa percentuale diminuisce in modo marcato all’aumentare dell’assunzione del minerale (fini a ridursi al 5-10% per quantità > a 1000 mg/die). L’assorbimento frazionale è più elevato nei primi anni di vita, raggiungendo favorito dalla presenza di lattosio-valori anche del 60% nei neonati allattati al seno (IOM 2011). Successivamente in età evolutiva, aumenta di nuovo nel periodo della pubertà. In età adulta è pari in media a circa il 25-30%, per quanto riguarda la dieta tipica delle nazioni occidentali. La concentrazione plasmatica di calcio risulta compresa tra 8,4 mg/dL e 10,4 mg/dL (pari a 2,2-2,6 mmol/L) e tende a mantenersi costante anche in caso di scarso apporto alimentare: in presenza di un adeguato controllo ormonale, infatti, le fluttuazioni giornaliere non superano il 5%. Tale ione, tuttavia, circola nel plasma come ionizzato per il 45% del totale, legato a proteine plasmatiche (soprattutto albumina) per un ulteriore 45% ed il restante 10% risulta complessato ad anioni. Soltanto la quota ionizzata è metabolicamente attiva e quindi fondamentale per il mantenimento del metabolismo osseo. Il calcio ionizzato, nel caso in cui non sia disponibile una misurazione diretta, può essere derivato indirettamente mediante una correzione relativa ai livelli sierici di albumina. Il fabbisogno giornaliero di calcio è pari a 12-15 mg/kg ma tende ad aumentare nelle fasi di accrescimento, gravidanza e allattamento. Strettamente correlata al metabolismo del calcio è la vitamina D. Il termine vitamina D è utilizzato ad indicare due secosteroidi: la vitamina D₃, o colecalciferolo, contenuta in piccola quantità in prodotti di origine animale, per la maggior parte è prodotta nella cute umana dopo irradiazione ultravioletta a partire dal *7-deidro-colesterolo* e la vitamina D₂, o ergo calciferolo, prodotta solo nei vegetali dall’irradiazione UVB a partire dall’ergosterolo, che può esser assunta solo con la dieta. L’apporto di vitamina D, in condizioni di adeguata esposizione ai raggi solari, è dovuto per la maggior parte (80-90%) alla sintesi cutanea di colecalciferolo, mentre la quantità di vitamina D (colecalciferolo e ergocalciferolo) contenuta negli alimenti (*pesce, uova, burro, vegetali, funghi*) è pari al 10-20% ed è del tutto insufficiente, da sola, a coprirne il fabbisogno. La produzione di vitamina D può risultare pertanto sensibilmente ridotta in presenza di alterazioni cutanee come lesioni bollose, erosioni o macchie caffè latte (osservate ad esempio in pazienti affetti da NF1) ed in corrispondenza delle regioni di applicazione di bende e medicazioni. La vitamina D, essendo liposolubile, è immagazzinata a livello del tessuto adiposo. Il colecalciferolo e l’ergosterolo, per la loro attivazione, devono subire una duplice idrossilazione, inizialmente epatica e successivamente renale, reale tappa limitante del processo di attivazione ed è finemente regolata in positivo dalle concentrazioni sieriche di PTH (Fig 1). La $25(\text{OH})\text{VITD}$ è la principale forma circolante di Vitamina D e i suoi livelli rappresentano il migliore indicatore dei livelli vitaminici nell’organismo. Non vi è consenso univoco per quanto concerne i valori di riferimento della vitamina D. Le linee guida dell’AAP (American Association of Pediatrics, Misra 2008) è possibile definire lo stato vitaminico in base ai livelli

plasmatici di 25(OH)vitamina D, come riportato in Tabella 1. Nel 2011 l'Endocrine Society ha pubblicato delle linee guida pratiche con differenti cut-off da applicare sia in età adulta che in età pediatrica (Holick 2011, Tabella 2). L'emivita plasmatica dell'1,25(OH)₂vitD₃ è di circa 4 ore contro i 20 giorni della 25OHvitD. La prima, pertanto, rappresenterebbe la quota di vitamina attiva e prontamente disponibile. I livelli sierici di 25OHvitD, invece, devono considerarsi una stima dei reali depositi dell'organismo. In condizioni d'insufficienza o carenza di tale ormone, infatti, le concentrazioni sieriche di 25OHvitD appaiono ridotte mentre i valori d'1,25(OH)₂vitD₃ sono normali o aumentati, probabilmente in ragione di un meccanismo reattivo (Tabella 2). La supplementazione con colecalciferolo, in questi pazienti, spesso comporta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di 25OHvitD e una parallela riduzione dei valori d'1,25(OH)₂vitD₃, fino a ripristinare la condizione omeostatica (Holick, 2004). Si stima che solo il 10-15% del calcio assunto con la dieta sarebbe realmente assorbito in assenza d'1,25(OH)₂vitD₃. Il deficit di vitamina D determina in primo luogo un'inadeguata mineralizzazione della matrice organica dello scheletro causando rachitismo nel soggetto in fase accrescitiva e può interferire con il raggiungimento di un adeguato picco di massa ossea e del target staturale definitivo (Holick, 2004). Nella Tabella 3 sono elencate le principali cause di carenza di vitamina D. Il rachitismo rappresenta la conseguenza estrema della deficienza di vitamina D. In questa patologia, il difetto di mineralizzazione coinvolge le cartilagini di accrescimento, in particolar modo a livello della regione epifisaria, distretto in cui si osserva l'espressione di recettori VDR. Il deficit di vitamina D può riflettersi in un transitorio stato d'ipocalcemia, tempestivamente corretto dall'aumento del rimodellamento osseo CaSR mediato o, nelle condizioni più gravi, dall'incremento dei livelli di PTH. La mineralizzazione dell'osso dipende dall'ottimale rapporto tra concentrazioni di calcio e di fosforo: sotto un valore critico, infatti, alla matrice organica correttamente deposta non può essere aggiunta la componente inorganica, con conseguente riduzione dei fronti di calcificazione. Si ottiene pertanto un osso più deformabile con conseguente rammollimento scheletrico. In età pediatrica le manifestazioni più frequenti sono il ritardo di eruzione dentaria, i difetti dello smalto, le deformità progressive delle ossa degli arti e della pelvi, l'accentuazione delle articolazioni costocondrali (rosario rachitico), il ginocchio valgo o varo associato ad un aumentato rischio di fratture patologiche. Come già accennato anche altre condizioni patologiche, con coinvolgimento cutaneo, possono essere frequentemente caratterizzate da ridotti livelli di vitamina D con conseguente riduzione dell'assorbimento del calcio e quindi della mineralizzazione ossea. Nell'epidermolisi bollosa ad esempio, la presenza di lesioni cutanee, bendaggi e medicazioni e anche una ridotta esposizione solare, possono determinare grave carenza di vitamina D e conseguente patologica riduzione della mineralizzazione ossea. In questi piccoli pazienti, spesso problemi alimentari legati a lesioni mucose del tratto digerente, determinano anche un riduzione dell'intake di calcio. Diversi studi hanno dimostrato come nelle forme più gravi di epidermolisi bollosa, l'alterazione della mineralizzazione ossea sia strettamente legata ai livelli di vitamina D e all'estensione della superficie cutanea coinvolta. Lo stesso fenomeno avviene anche nei bambini affetti da neurofibromatosi tipo 1 (NF1) in quanto a livello delle chiazze cutanee la formazione della vitamina D risulta fortemente compromessa. Un'altra condizione in cui si riscontrano ridotti livelli di vitamina D, sicuramente meno grave, ma molto più frequente, è l'obesità. L'obesità infantile è un problema di notevole rilevanza sociale che in Italia colpisce un bambino su quattro. Recenti studi hanno dimostrato che l'adiposità (obesità) influenza l'azione e il metabolismo della vitamina D. E' stato recentemente suggerita una relazione inversa tra BMI e livelli di vitamina D. Tuttavia se sia l'obesità stessa a contribuire alla riduzione dei livelli di vitamina D o se siano i bassi livelli di vitamina D a predisporre il bambino all'obesità è un argomento ancora oggetto di studio. E' stato comunque osservato che la perdita di peso, e quindi la riduzione del BMI, in genere è associata a un miglioramento dei livelli ematici di vitamina. Poiché la vitamina D è immagazzinata nel tessuto adiposo, la spiegazione più probabile è riconducibile alla maggiore capacità di immagazzinamento di tale vitamina in individui obesi con conseguente aumento del volume di distribuzione e riduzione della sua biodisponibilità. Uno studio condotto in un gruppo di bambini afferenti al nostro Ambulatorio di obesità pediatrica ha inoltre dimostrato come ridotti livelli di vitamina D si associno ad un peggior metabolismo lipidico.

Trattamento e profilassi dell'ipovitaminosi D

Le linee guida dell'AAP prevedono la profilassi di tutti i neonati con 400 UI/die di Vitamina D e 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 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 il ripristino di normali scorte di vitamina D, è indicata la prosecuzione della terapia a dosaggio profilattico (400UI/die). Nei bambini con valori di Vitamina D < 20 ng/ml può essere inoltre indicata terapia con calcio 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 al dosaggio di 35-75 mg/kg/die di calcio elementare in tre dosi. La supplementazione con calcio può essere indicata anche nel caso in cui il bambino non riesca a seguire uno schema dietetico con adeguato intake di calcio.

Bibliografia

- 1 Holick MF "Vitamin D deficiency" *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
- 2 Brown EM. "Clinical lessons from the calcium-sensing receptor" *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:122–33.
- 3 Holick MF "Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular" *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1678- 88.
- 4 Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D Deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122-398
- 5 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-30

Tabella 1: classificazione dello stato vitaminico secondo i livelli di 25OHvitD

Stato vitaminico	25OHVITD
Severa deficienza	< 5 ng/ml
Deficienza	5-15 ng/ml
Insufficienza	15-20 ng/ml
Sufficienza	20-100 ng/ml
Eccesso	>100 ng/ml
Intossicazione	>150 ng/ml

Tabella 2: livelli di 25OHvitD e 1,25(OH)2vitD3

Vitamina D	25OHvitD	1,25(OH)2vitD3
Carenza	< 20 ng/mL	↑
Insufficienza	21-29 ng/mL	↑ o nella norma
Valori normali	30-60 ng/mL	nella norma

Tabella 3: condizioni a rischio di deficit di vitamina D in età pediatrica

Ridotta esposizione solare
Etnia non caucasica
Allattamento al seno in assenza di profilassi
Neonati pre-termine
Insufficienza epatica
Insufficienza renale cronica
Malassorbimento (fibrosi cistica, celiachia alla diagnosi, malattie infiammatorie croniche intestinali)
Terapie croniche (antiepilettici, corticosteroidi)
Malattie a coinvolgimento cutaneo (epidermolisi bollosa, NF1, ittiosi)
Obesità

Fig. 1: metabolismo e azioni della Vitamina D

