

VITAMINA D: BENEFICI SCHELETRICI ED EXTRASCHELETRICI NELLA DONNA

Andrea Fabbri

UOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale CTO A. Alesini & S. Eugenio, ASL Roma 2

Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata

INTRODUZIONE

È bene precisare che, nel caso della vitamina D, la definizione di vitamina – ossia di un composto organico che svolge un ruolo essenziale per le funzioni vitali e che va introdotto dall'esterno – è, almeno in parte, impropria. La vitamina D viene infatti prodotta per l'80% attraverso l'esposizione solare e dovrebbe essere considerata alla stregua di **un vero e proprio ormone** (sostanza prodotta dal nostro organismo che una volta immessa in circolo è in grado di esercitare le sue funzioni su diversi organi a distanza): ragion per cui la prima misura da attuare per prevenirne la carenza è **un'adeguata esposizione solare**, esponendo anche semplicemente viso, braccia e gambe durante una seduta di attività fisica all'aperto (Caprio et al, 2017). È stato infatti osservato come un'esposizione al sole di 20-30 minuti tra le ore 9 e le 15 porti alla sintesi di quantità adeguate di vitamina D [Figura 1].

In secondo luogo, ma non meno importante, è l'assunzione di **sufficienti quantità di alimenti ricchi di vitamina D** [Tabella 1]. Esistono poi misure preventive da adottare nel contesto di altre condizioni patologiche: per esempio, nel sovrappeso/obesità, vi è un accumulo di vitamina D a livello del tessuto adiposo, che determina l'impossibilità di convertire la vitamina nella sua forma biologicamente attiva; tale accumulo può essere contrastato adottando misure volte alla riduzione del peso corporeo (dieta e stili di vita).

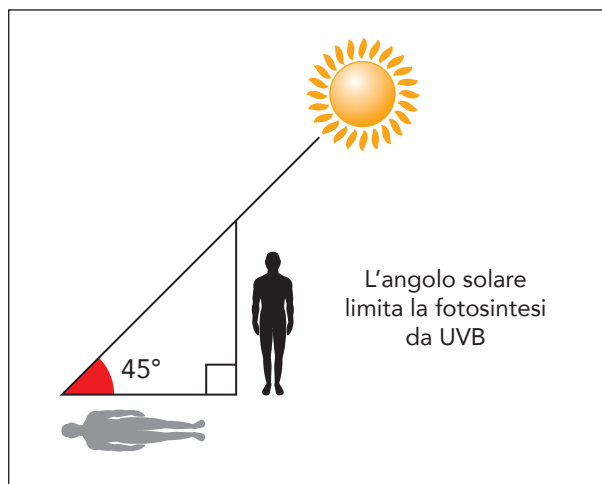


Fig. 1 - "LA REGOLA DELL'OMBRA".

Se la tua ombra è più lunga della tua altezza si forma poco o niente vitamina D

ALIMENTI	QUANTITÀ DI VITAMINA D
Olio di fegato di merluzzo	210 µg / 100 grammi
Salmone e aringhe	25 µg / 100 grammi
Uova	5 µg / 100 grammi
Funghi	3 µg / 100 grammi
Crusca	3 µg / 100 grammi
Burro	0,75 µg / 100 grammi
Fegato	0,5 µg / 100 grammi
Tab. 1	

Infine, è importante identificare e trattare tutte le patologie che sono frequentemente associate a un deficit di vitamina D, come le sindromi da malassorbimento intestinale, l'insufficienza renale e l'insufficienza epatica.

LE DOSI RACCOMANDATE

La preparazione di vitamina D più comunemente disponibile è la vitamina D3 o colecalciferolo: 40 UI equivalgono a 1 microgrammo. La RDA (dose raccomandata quotidiana) per un adulto varia da 600 a 2000 UI/die, pari a 15-50 microgrammi/die [Tabella 2].

Nella pratica clinica, un **controllo dei livelli di vitamina D** sarebbe consigliato almeno una volta nella vita in tutti i soggetti e in tutte le fasce di età [Tabella 3]. Questo perché sta emergendo che, anche alle nostre latitudini, la prevalenza e l'incidenza di deficit di vitamina D sono in costante aumento, il che sta facendo assumere a questa condizione i caratteri di una vera e propria "pandemia" (Caprio et al, 2017).

Tuttavia, è importante sottolineare l'esistenza di **gruppi di individui particolarmente a rischio di sviluppare deficit di vitamina D**, in cui è pertanto raccomandabile il monitoraggio dei livelli ematici:

- i soggetti anziani (over 65), in cui si osserva una ridotta efficienza del processo di sintesi cutanea della vitamina D, e che più spesso tendono a rimanere chiusi in casa;
- le donne in fase post menopausale, in cui il deficit di vitamina D può determinare serie conseguenze, specialmente a livello scheletrico (osteoporosi post menopausale e fratture patologiche);
- nei soggetti di pigmentazione scura;
- durante la gravidanza e l'allattamento. In queste fasi della vita della donna, si è osservato che il livello ottimale di vitamina D da raggiungere è di almeno 40 ng/ml, punto iniziale del plateau dove la conversione del metabolita 25(OH) vitamina D, il preormone, a 1,25 (OH)₂ vitamina D, la forma attiva, è ottimizzata; questo per garantire che, per tutta la gravidanza e l'allattamento, vi sia un sufficiente substrato per proteggere madre e feto dai rischi gravidici (nascita pretermine, preeclampsia, diabete gestazionale), e per consentire un impatto favorevole sull'epigenomica fetale e quindi sullo stato di salute della progenie (Wagner e Hollis, 2018).

Cutoff, ng/mL ^a	Institute of medicine (IOM)	Endocrine society	SIOMMMS
< 12	Deficiency	Deficiency	Deficiency
12 - 19	Inadequacy	Deficiency	
20 - 29	Sufficiency	Insufficiency	Insufficiency
30 - 49	Sufficiency	Sufficiency	Sufficiency
> 50	Reason for concern		
100 - 150			Excess
> 150			Intoxication

^aTo convert 25 (OH)D concentration from ng/mL to nmol/L multiply by 2.459

Tab. 2 - Linee Guida delle Società Scientifiche per i livelli ematici di vitamina D (Caprio et al, 2017)

	Institute of medicine		Endocrine society	
	RDA (IU) ^a	UL (IU) ^b	Daily requirement (IU)	UL (IU)
14 - 18 years	600	4000	600 - 1000	4000
19 - 70 years	600	4000	1500 - 2000	4000
> 70 years	800	4000	1500 - 2000	10.000

RDA for skeletal outcomes (fractures and falls), only under conditions of minimal sun exposure. Applicable to normal healthy populations groups.

^a Recommended Dietary Allowance, intake that meets needs of 97.5% of healthy population

^b Tolerable Upper Intake Level, above which potential risk of adverse effects may increase with chronic use

Tab. 3 - Introduzione minima raccomandata di vitamina D (Caprio et al, 2017)

VITAMINA D: BENEFICI EXTRASCHELETRICI

Negli ultimi anni è emerso un numero crescente di studi in letteratura che hanno evidenziato come la **vitamina D** esplichì numerose **azioni benefiche nel nostro organismo**, al di là dei ben noti effetti scheletrici (Caprio et al, 2017; Wagner e Hollis, 2018; McDonnell et al, 2016; Garland et al, 2014; Infante et al, 2018; Baidal et al, 2016; Baidal et al, 2018). In particolare, la supplementazione con vitamina D ad alte dosi, mirata a raggiungere livelli plasmatici leggermente superiori a quelli raccomandati per il benessere scheletrico (> 40 ng/ml), ha dimostrato di essere efficace nel miglioramento di diverse patologie, fra cui **le malattie metaboliche, il diabete mellito di tipo 2 e le miopatie** (Caprio et al, 2017).

Studi significativi indicano inoltre che livelli ematici di vitamina D > 60 ng/ml si associano a una **ridotta incidenza tumorale**, con particolare riguardo a seno e colon (McDonnell et al, 2016; Garland et al, 2014).

In aggiunta, vi è una crescente evidenza di consistenti benefici della vitamina D

nell'ambito di **diverse patologie autoimmuni**, come il diabete mellito di tipo 1, la sclerosi multipla, la vitiligine, la tiroidite autoimmune (Caprio et al, 2017). Il nostro gruppo ha osservato come la terapia ad alte dosi con vitamina D e acidi grassi omega-3 (spesso contenuti negli stessi alimenti, come i pesci grassi) porti a significativi benefici clinici nel diabete mellito di tipo 1, ma anche nei disturbi dello spettro autistico (Infante et al, 2018; Baidal et al, 2016). Sulla base di questi dati, uno studio pilota chiamato POSEIDON e condotto al *Diabetes Research Institute* dell'Università di Miami, sta valutando l'efficacia delle terapia combinata con vitamina D e acidi grassi omega-3 ad alte dosi nel rallentare la progressione del diabete mellito di tipo 1, sia nei pazienti con recente diagnosi sia nei pazienti con una durata di malattia fino a 10 anni (Baidal et al, 2016; Baidal et al, 2018).

Bibliografia

- Baidal DA, Ricordi C, Garcia-Contreras M, Sonnino A, Fabbri A. Combination high-dose omega-3 fatty acids and high-dose cholecalciferol in new onset type 1 diabetes: a potential role in preservation of beta-cell mass. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Jul; 20(15): 3313-8
- Baidal D. A., Sanchez J., Alejandro R., Blaschke C. E., Hirani K., Matheson D. L., Messinger S., Pugliese A., Rafkin L. E., Roque L. A., Vera Ortiz J. M. and Ricordi C. POSEIDON study: a pilot, safety and feasibility trial of high-dose omega 3 fatty acids and high-dose cholecalciferol supplementation in type 1 diabetes. *CellR4* 2018; 6 (1): e2489
- Caprio M, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extra-skeletal effects. *Eat Weight Disord*. 2017 Mar; 22(1): 27-41
- Garland CF, Kim JJ, Mohr SB, Gorham ED, Grant WB, Giovannucci EL, Baggerly L, Hofflich H, Ramsdell JW, Zeng K, Heaney RP. Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Public Health*. 2014 Aug; 104(8): e43-50
- Infante M, Sears B, Rizzo AM, Mariani Cerati D, Caprio M, Ricordi C, Fabbri A. Omega-3 PUFAs and vitamin D co-supplementation as a safe-effective therapeutic approach for core symptoms of autism spectrum disorder: case report and literature review. *Nutr Neurosci*. 2018 Dec 13: 1-12
- McDonnell SL, Baggerly C, French CB, Baggerly LL, Garland CF, Gorham ED, Lappe JM, Heaney RP. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations ≥ 40 ng/ml Are Associated with $>65\%$ Lower Cancer Risk: Pooled Analysis of Randomized Trial and Prospective Cohort Study. *PLoS One*. 2016 Apr 6; 11(4): e0152441
- Wagner CL, Hollis BW. The implications of vitamin D status during pregnancy on mother and her developing child. *Frontiers in Endocrinology* 2018 Aug 31; 9(500): 1-11



**Fondazione
Alessandra Graziottin** onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

www.fondazionegraziottin.org

LA DONNA DAI 40 ANNI IN POI

*Progetti di salute
e strategie
terapeutiche*

MILANO

24 Maggio 2019

ATTI E APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

a cura di Alessandra Graziottin

PROGRAMMA

08.45 • 09.00 *Introduzione del corso*

Giovanni Biggio (Cagliari), Alessandra Graziottin (Milano),
Rodolfo Siritto (Genova)

09.00 • 09.30 *Lettura inaugurale*

Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini

Giovanni Biggio (Cagliari)

Introduce: Vincenzo Stanghellini (Bologna)

09.30 • 11.00 *Tavola Rotonda*

Progetti di salute dopo i 40 anni: vulnerabilità endocrine

Moderatori: Franca Fruzzetti (Pisa), Rodolfo Siritto (Genova)

09.30 • 09.50 **Mestruazione, infiammazione e comorbidità, dopo i 40 anni**

Alessandra Graziottin (Milano)

09.50 • 10.10 **La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità**

Eleonora Porcu (Bologna)

10.10 • 10.30 **Sindrome metabolica: stili di vita e ormoni sessuali**

Stefano Luisi (Siena)

10.30 • 10.50 **I disturbi del sonno come sentinella di disregolazioni neurovegetative premenopausali**

Luigi Ferini Strambi (Milano)

10.50 • 11.00 **Discussione plenaria**

11.00 • 11.30 *Coffee break*

11.30 • 12.00 *Lettura magistrale*

Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

Introduce: Giovanni Biggio (Cagliari)

12.00 • 13.30 *Tavola Rotonda*

Le patologie benigne dopo i 40 anni: come scegliere tra le opzioni terapeutiche

Moderatori: Filippo Murina (Milano), Stefano Uccella (Biella)

12.00 • 12.20 **La fibromatosi uterina: Il ruolo della terapia medica**

Alessandra Graziottin (Milano)

12.20 • 12.40 **Il ruolo della radiofrequenza**

Rodolfo Siritto (Genova)

12.40 • 13.00 **Il ruolo della miomectomia: quando, a chi, perché**

Mario Meroni (Milano)

13.00 • 13.20 **Endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche**

Marcello Ceccaroni (Verona)

13.20 • 13.30 **Discussione plenaria**

13.30 • 14.15 *Lunch*

14.15 • 14.45 *Lettura magistrale*

Salute cardiovascolare: fattori di rischio emergenti e tradizionali nella donna
Giovannella Baggio (Padova)
Introduce: Alessandra Graziottin (Milano)

14.45 • 16.35 *Tavola rotonda*

Menopausa precoce: vulnerabilità, sfide, opportunità terapeutiche
Moderatori: Mario Meroni (Milano), Eleonora Porcu (Bologna)

14.45 • 15.05 **La vagina come organo endocrino**

Linda Vignozzi (Firenze)

15.05 • 15.25 **Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccezione**

Anna Paoletti (Cagliari)

15.25 • 15.45 **Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia**

Lidia Rota (Milano)

15.45 • 16.05 **Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare**

Filippo Murina (Milano)

16.05 • 16.25 **Problematiche cosmetiche e terapie**

Fiorella Donati (Milano)

16.25 • 16.35 **Discussione plenaria**

16.35 • 17.35 *Tavola rotonda*

Competenza motoria dopo i 40 anni, tra vulnerabilità e opportunità
Moderatori: Fiorella Donati (Milano), Anna Maria Paoletti (Cagliari)

16.35 • 16.55 **Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna**

Andrea Fabbri (Roma)

16.55 • 17.15 **Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche**

Alessandra Graziottin (Milano)

17.15 • 17.35 **Discussione plenaria**

17.35 • 18.35 *Tavola rotonda*

"Back on track": il Rinascimento delle terapie ormonali, tra stili di vita e integratori

Moderatori: Giovannella Baggio (Padova), Lidia Rota (Milano)

17.35 • 17.55 **Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché**

Franca Fruzzetti (Pisa)

17.55 • 18.15 **Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché**

Alessandra Graziottin (Milano)

18.15 • 18.35 **Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfalipoico, probiotici**

Dania Gambini (Milano)

18.35 • 19.00 *Discussione generale e conclusioni*

Alessandra Graziottin, Giovanni Biggio, Rodolfo Sirito

19.00 • 19.15 *Questionario ECM*

Introduzione	<i>Pag. 06</i>
Ringraziamenti	<i>Pag. 07</i>
Introduzione alla lettura inaugurale	<i>Pag. 08</i>
Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini	<i>Pag. 12</i>
Mestruazione, infiammazione e comorbidità, dopo i 40 anni	<i>Pag. 15</i>
La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità	<i>Pag. 34</i>
Sindrome metabolica, stile di vita e ormoni sessuali	<i>Pag. 40</i>
Introduzione alla lettura magistrale	<i>Pag. 46</i>
Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici	<i>Pag. 47</i>
La fibromatosi uterina: il ruolo della terapia medica	<i>Pag. 54</i>
Miolisi in radiofrequenza: ablazione mirata dei miomi per via transvaginale, isteroscopica e laparoscopica in singolo o multi-accesso	<i>Pag. 59</i>
Il ruolo della miomectomia: quando? A chi? E perché?	<i>Pag. 61</i>
L'endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche	<i>Pag. 64</i>
Fattori di rischio emergenti e tradizionali per le malattie cardiovascolari: differenze di genere	<i>Pag. 68</i>
La vagina come organo endocrino	<i>Pag. 70</i>
Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccezione dopo i 40 anni	<i>Pag. 77</i>
Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia	<i>Pag. 82</i>

Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare	<i>Pag. 86</i>
La donna dai quaranta anni in poi: problematiche cosmetiche e terapie	<i>Pag. 90</i>
Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna	<i>Pag. 96</i>
Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche	<i>Pag. 100</i>
Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché	<i>Pag. 110</i>
Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché	<i>Pag. 112</i>
Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfa-lipoico, probiotici	<i>Pag. 122</i>