

## INTEGRAZIONE VITAMINICA

# I benefici della vitamina D: recenti scoperte in campo umano e animale

L'importanza della vitamina D sull'omeostasi del calcio e il suo ruolo nel mantenimento della salute scheletrica sono noti da quasi un secolo. Tuttavia, la scoperta, oltre 30 anni fa, del recettore della vitamina D (VDR) sui leucociti umani ha permesso di approfondire l'influenza della vitamina D su numerose altre funzioni fisiologiche dell'organismo. La vitamina D può avere un profondo impatto sulla differenziazione e sul fenotipo di molte tipologie di cellulari, inoltre negli ultimi decenni, numerosi studi hanno descritto il ruolo della vitamina D nello sviluppo di una vasta gamma di malattie. È interessante notare nell'uomo uno stretto collegamento tra l'ambiente di vita (in particolare la latitudine terrestre) e lo sviluppo di alcune patologie come le patologie polmonari, la malattia infiammatoria intestinale e addirittura la sclerosi multipla. Si è notato che queste affezioni hanno una prevalenza maggiore nelle regioni poco esposte alla luce solare rispetto alle regioni equatoriali; non va dimenticato che i raggi del sole determinano la produzione cutanea di vitamina D nelle persone. Tutte queste osservazioni hanno portato a una maggiore consapevolezza presso l'opinione pubblica dell'importanza della supplementazione dietetica di vitamina D, il cui valore economico è stato stimato in più di 600 milioni di dollari all'anno nei soli Stati Uniti. Al contrario, negli animali da compagnia gli effetti fisiologici della vitamina D, esclusi quelli scheletrici, hanno ricevuto, fino a poco tempo, poca attenzione. Recenti studi tuttavia hanno approfondito la relazione tra vitamina D e condizioni di salute anche in campo animale aprendo nuovi orizzonti alla ricerca in questo settore. Ciò è importante non solo al fine di ottimizzare la salute degli animali, ma anche perché i cani e i gatti possono essere modelli preziosi per l'uomo al fine di comprendere approfonditamente il ruolo della vitamina D sul miglioramento delle condizioni di salute.

**Giorgia Meineri**  
Dipartimento di scienze  
veterinarie, Università di Torino

*I cani e i gatti possono ricevere la vitamina D attraverso l'assunzione alimentare di vitamina D3 o di vitamina D2.*

## METABOLISMO DELLA VITAMINA D

I cani e i gatti possono ricevere la vitamina D attraverso l'assunzione alimentare di vitamina D 3 (*colecalfiferolo*) o di vitamina D 2 (*ergocalciferolo*). La vitamina D3 si trova in alte concentrazioni nei pesci grassi come le sardine e il salmone, nel tuorlo d'uovo e nel fegato; la vitamina D 2 è presente in alcune piante a seguito della conversione dell'ergosterolo in ergocalciferolo ad opera delle radiazioni ultraviolette. In molti mammiferi, ma non nei cani e nei gatti, la vitamina D 3 può anche essere prodotta a livello cutaneo dall'isomerizzazione del 7-deidrocolesterolo attraverso le radiazioni solari. Negli animali da compagnia, la mancata produzione cutanea di vitamina D spiega l'assenza di variazioni stagionali dello stato della vitamina D. Al contrario, l'uomo e gli altri mammiferi che producono la vitamina D per via cutanea, in genere hanno un elevato livello di vitamina D a fine estate e un basso livello a fine inverno. Una volta assorbita, la vitamina D si lega a determinati proteine vettrici e viene immagazzinata nel grasso o trasportata nel fegato. La prima idrossilazione della vitamina D avviene nel fegato dove viene prodotto il *25 idrossi-colecalfiferolo (25 (OH) D)*; essendo la sua emivita di circa 2 settimane, la misurazione della concentrazione sierica di *25 idrossi-colecalfiferolo* nell'uomo è ampiamente utilizzata come indicatore del livello di vitamina D presente nell'organismo. L'*idrossi-colecalfiferolo* subisce quindi una seconda idrossilazione (a livello renale) che determina la produzione di *1,25 diidrossi-colecalfiferolo o calcitriolo (1,25 (OH) 2 D)* che è considerato il metabolita della vitamina D fisiologicamente più attivo. Questa conversione è sotto controllo dell'enzima *1 α-idrossilasi* la cui attività è regolata dall'ormone paratiroideo e dalle concentrazioni sieriche di calcio. Nell'intestino tenue il *Calcitriolo* favorisce l'assorbimento attivo e il trasporto transcellulare

## INTEGRAZIONE VITAMINICA



**Foto 1.** La vitamina D3 si trova in alte concentrazioni nei pesci grassi come le sardine e il salmone (foto di ovbelov-shutterstock.com).

del calcio, inoltre può determinare la mobilizzazione del calcio dalle ossa.

#### Vitamina D e malattie gastrointestinali

Il tratto gastrointestinale svolge un ruolo chiave nell'omeostasi della vitamina D; di conseguenza la relazione tra vitamina D e infiammazione gastrointestinale nell'uomo e negli animali è oggetto di grande interesse scientifico. È stato osservato che i cani con enteropatia cronica (CE) hanno concentrazioni sieriche inferiori di 25 idrossi-colecalciferolo rispetto ai cani sani e ai cani ricoverati per malattie non gastrointestinali; inoltre i cani con *enteropatia proteino-disperdente* presentano spesso ipovitaminosi D, ipocalcemia e iperparatiroidismo secondario. La gravità dei sintomi clinici, valutata attraverso parametri infiammatori intestinali, è spesso inversamente proporzionale alle concentrazioni sieriche di 25 idrossi-colecalciferolo. Allo stesso modo, i gatti con malattia infiammatoria intestinale o con *linfoma intestinale a piccole cellule*

hanno basse concentrazioni sieriche dei metaboliti della vitamina D. Il meccanismo alla base dell'ipovitaminosi D negli animali da compagnia con enteropatia cronica non è del tutto noto. Una causa di ipovitaminosi D potrebbe essere dovuta ad un ridotto apporto dietetico di vitamina D poiché nei cani questa patologia è spesso associata alla riduzione dell'appetito o all'anoressia; tuttavia è stato notato che i cani con enteropatia cronica presentano concentrazioni di 25 idrossi-colecalciferolo inferiori ai cani anoressici ricoverati per altre patologie. Spiegazioni più plausibili quindi includono la perdita di vitamina D attraverso la mucosa gastrointestinale infiammata o un alterato assorbimento della vitamina D, che può determinare ipocalcemia. In aggiunta, recenti evidenze scientifiche indicano che l'ipovitaminosi D non è solo una conseguenza secondaria delle lesioni intestinali, ma può anche svolgere un ruolo importante nella patogenesi dell'infiammazione intestinale. Ciò è dimostrato in studi su animali da

## INTEGRAZIONE VITAMINICA

laboratorio con deficit di recettori per la vitamina D (VDR), questi animali sono più suscettibili alle patologie infiammatorie intestinali; anche le diete povere di vitamina D predispongono gli animali da laboratorio allo sviluppo di infiammazioni del colon.

#### Vitamina D e malattie renali

Poiché il metabolita attivo della vitamina D, il *calcitriolo* viene prodotto nel rene, il metabolismo della vitamina D in cani e gatti con malattia renale è stato molto studiato. Il danno ai tubuli renali provoca infatti una riduzione dell'attività dell'1-alfa-idrossilasi che, insieme ad un aumento della ritenzione di fosforo, porta a un declino del livello ematico di calcio e ad un aumento delle concentrazioni di ormone paratiroideo. Il *fattore 23 di crescita dei fibroblasti* aumenta in risposta all'aumento del fosforo e provoca un'ulteriore diminuzione della generazione di *calcitriolo*. La perdita renale di proteine leganti la vitamina D può anche essere una causa importante del basso livello ematico di vitamina D in cani e gatti con disturbi renali. Studi scientifici hanno evidenziato che le concentrazioni di *25 idrossi-colecalciferolo* e di *calcitriolo* sono inferiori nei cani con insufficienza renale acuta o cronica rispetto ai cani sani. La supplementazione dietetica di vitamina D è quindi di importanza vitale nelle malattie croniche renali canine e feline.

#### Vitamina D e malattie cardiache

La carenza di vitamina D è stata associata a una serie di malattie cardiovascolari umane, tra cui l'infarto del miocardio. Studi scientifici hanno infatti evidenziato che il *calcitriolo* promuove la contrattilità cardiaca e ha un effetto anti-ipertrofico sui cardiomiociti. I ricercatori in campo veterinario hanno parallelamente riscontrato concentrazioni medie di *25 idrossi-colecalciferolo* significativamente più basse nei cani con insufficienza cardiaca congestizia rispetto ai cani sani, sebbene l'assunzione dietetica di vitamina D fosse simile nei due gruppi. Ulteriori studi hanno evidenziato che le concentrazioni medie di *25 idrossi-colecalciferolo* sono significativamente più basse nei cani con patologia valvolare cardiaca cronica rispetto ai cani che presentano questa patologia allo stadio iniziale.

#### Vitamina D e malattie infettive

Nell'uomo la carenza di vitamina D è stata collegata a una maggior suscettibilità alle malattie infettive. Dati storici riportano che il trattamento delle infezioni umane da micobatteri (tubercolosi polmonare) durante l'epoca pre-antibiotica avveniva nei cosiddetti "sanatori" dove i pazienti venivano esposti il più possibile alla luce solare. Attualmente, siamo in possesso di considerevoli dati scientifici, anche in campo animale, che collegano la vitamina D all'aumento delle risposte

immunitarie e agli effetti anti-microbici, compresa la produzione di molecole antibatteriche come le *catelicidine*. Uno studio recente ha scoperto che i gatti con infezioni da micobatteri avevano concentrazioni sieriche inferiori di *25 idrossi-colecalciferolo* rispetto ai gatti sani. Ci sono quindi interessanti evidenze scientifiche che segnalano i benefici dell'integrazione dietetica di vitamina D durante la terapia delle infezioni causate da micobatteri o altri agenti patogeni.

#### Vitamina D e cancro

Studi in campo umano associano le basse di concentrazioni sieriche di *25 idrossi-colecalciferolo* all'aumentata incidenza di cancro. Similmente, nei cani esistono prove epidemiologiche che collegano bassi livelli ematici di vitamina D alla predisposizione all'insorgenza di neoplasie. I ricercatori hanno osservato che il recettore della vitamina D (VDR) è espresso sulla maggior parte dei mastocitomi canini e che i metaboliti della vitamina D hanno effetti antiproliferativi sulla crescita delle cellule neoplastiche derivanti dai mastociti. Un recente studio scientifico ha dimostrato che i Labrador affetti da mastocitoma hanno concentrazioni significativamente più basse di *25 idrossi-colecalciferolo* rispetto ai cani sani. È importante sottolineare che l'assunzione dietetica di vitamina D era simile nei due gruppi di cani. Si suppone che la supplementazione dietetica di vitamina D possa contribuire a indurre una regressione di questa forma di tumore. Inoltre, il *calcitriolo* ha dimostrato effetti anti-cancro anche su altre forme di neoplasie canine.

#### Vitamina D e infiammazione

È stato scoperto che il livello ematico di vitamina D è inversamente proporzionale ai marcatori di infiammazione, tra cui le citochine pro-infiammatorie e le proteine della fase acuta. Questo aspetto è stato valutato in diverse patologie: obesità, poliartrite infiammatoria, diabete mellito, malattie autoimmuni, malattia infiammatoria intestinale. La spiegazione può essere data dal fatto che il recettore della vitamina D (VDR) si trova sulla maggior parte delle cellule immunitarie tra cui macrofagi, cellule dendritiche, linfociti T e linfociti B. La vitamina D determina un aumento delle popolazioni di cellule T regolatorie, un'inibizione della produzione di citochine pro-infiammatorie, migliorando la risposta immunitaria innata contro l'attacco batterico. Anche nei cani, in una serie di malattie infiammatorie (insufficienza cardiaca congestizia, infezioni da *Spirocerca lupi*, enteropatia proteino-disperdente e patologie renali) sono riscontrati livelli sierici ridotti di *25 idrossi-colecalciferolo* associati a un elevato valore della *proteina C reattiva*. Uno studio recente ha evidenziato un'associazione tra basse concentrazioni sieriche di *25 idrossi-colecalciferolo* e aumento sierico di

## INTEGRAZIONE VITAMINICA

neutrofili, monociti, IL-2 e IL-8 e maggiore incidenza di fenomeni infiammatori a livello duodenale. È Interessante notare che, nei cani con dermatite atopica, la risposta al trattamento con glucocorticoidi è risultata significativamente migliore negli animali con concentrazioni sieriche di 25 idrossicolecalferolo più elevate.

### RICADUTE SCIENTIFICHE DEGLI STUDI SUGLI ANIMALI D'AFFEZIONE

Esiste una vasta letteratura sulla relazione tra il metabolismo della vitamina D e alcune condizioni patologiche nell'uomo e, in minor misura, negli animali da compagnia. È importante sottolineare che è più semplice studiare il ruolo della vitamina D sulle condizioni di salute degli animali da compagnia rispetto all'uomo. Infatti, le quantità di vitamina D nelle diete umane sono più variabili rispetto alle quantità più standardizzate di vitamina D presenti nelle diete commerciali consumate dalla maggior parte degli animali da compagnia; inoltre nei cani e gatti, l'esposizione alla luce solare non influenza il livello sierico di vitamina D. Di conseguenza le ricerche sul metabolismo della vitamina D in cani e gatti possono offrire notevole un contributo alla comprensione del ruolo di questa vitamina nelle malattie umane in cui molto risulta ancora da scoprire.

### RIASSUNTO

Il ruolo della vitamina D sulla salute dell'apparato scheletrico è ormai noto da molti anni; tuttavia la scoperta che molti altri tessuti possiedono recettori della vitamina D ha stimolato un rinnovato interesse. Negli ultimi decenni è emersa una vasta letteratura sul legame tra carenza di vitamina D e sviluppo di molte malattie umane tra cui il cancro, i disturbi autoimmuni, infettivi e cardiovascolari. Anche in campo veterinario recentemente numerosi studi hanno osservato un alterato metabolismo della vitamina D in numerose patologie degli animali da compagnia. Questo articolo esamina il metabolismo della vitamina D negli animali da compagnia; le ricerche sul ruolo della vitamina D negli animali da compagnia offrono molti vantaggi rispetto agli studi sull'uomo in cui il livello sierico di vitamina D subisce l'influenza di maggiori variabili sia dietetiche sia ambientali.

**Parole chiave:** cani, gatti, vitamina D, salute, nutrizione.

### SUMMARY

#### The positive role of vitamin D: recent discoveries in humans and animals

The role of vitamin D on the health of the skeletal system has been known for many years; however, the discovery that many other tissues possess vitamin D receptors has stimulated renewed interest. In recent decades, an extensive literature has emerged on the link between vitamin D deficiency and the development of many human diseases including cancer, autoimmune, infectious and cardiovascular disorders. Also in the veterinary field, numerous studies have recently observed an altered metabolism of vitamin D in numerous pathologies of companion animals. This article examines the metabolism of vitamin D in pets; research on the role of vitamin D in pets offers many advantages compared to human studies in which the serum level of vitamin D is influenced by major dietary and environmental variables.

**Keywords:** dogs, cats, vitamin D, health, nutrition.

## Bibliografia

- Cline, J. (2012 ) Calcium and vitamin d metabolism, deficiency, and excess. *Topics in Companion Animal Medicine* 27, 159-164-
- Coussens, A. K., Wilkinson, R. J., Hanifa, Y., et al. (2012) Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109, 15449-15454.
- Dittmer, K. E. & Thompson, K. G. (2011) Vitamin D metabolism and rickets in domestic animals: a review. *Veterinary Pathology* 48, 389-407.
- Harishankar, M., Afsal, K., Banurekha, V. V., et al. (2014) 1,25-Dihydroxy vitamin D3 downregulates pro-inflammatory cytokine response in pulmonary tuberculosis. *International Immunopharmacology* 23, 148-152.
- Lalor, S., Schwartz, A. M., Titmarsh, H., et al. (2014) Cats with inflammatory bowel disease and intestinal small cell lymphoma have low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 351-355.
- Osuga, T., Nakamura, K., Morita, T., et al. (2015) Vitamin D status in different stages of disease severity in dogs with chronic valvular heart disease. *J Vet Intern Med* 15, 18-23.
- Selting, K. A., Sharp, C. R., Ringold, R., et al. (2014) Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in dogs – correlation with health and cancer risk. *Veterinary and Comparative Oncology*. doi: 10.1111/vco.12101.
- Spoo, J. W., Downey, R. L., Griffiths, C., et al. (2015) Plasma vitamin D metabolites and C-reactive protein in stage-stop racing endurance sled dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29, 519-525.
- Tharwat, M., Al-Sobayil, F., Buczinski, S. (2014) Influence of racing on the serum concentrations of acute-phase proteins and bone metabolism biomarkers in racing greyhounds. *Veterinary Journal* 202, 372-377
- Titmarsh, H., Gow, A. G., Kilpatrick, S., et al. (2015a) Association of vitamin D status and clinical outcome in dogs with a chronic enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29, 1473 - 1478
- Titmarsh, H. F., Gow, A. G., Kilpatrick, S., et al. (2015c) Low vitamin D status is associated with systemic and gastrointestinal inflammation in dogs with a chronic enteropathy. *PLoS One* 10, e0137377.