



Love Your Life – Guide

VITAMINE LIPOSOLUBILI

La vitamina D come protagonista

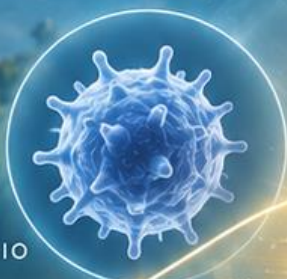
NUTRIZIONE
FISIOLOGIA
PREVENZIONE
BENESSERE



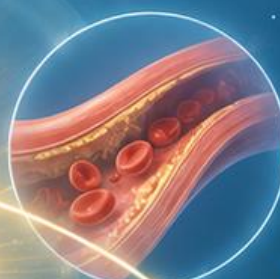
OSSA
E CALCIO

SINERGIE
PER LA SALUTE
DI OGGI
E DI DOMANI

SISTEMA
IMMUNITARIO



CUORE
E ARTERIE



D



INTERAZIONE
TRA VITAMINE

METABOLISMO
E REGOLAZIONE



SCIENZA
OGGI
PER IL TUO
DOMANI

Giovanni Chetta

CONOSCENZA
PER UNA VITA
PIÙ SANA



Frontespizio

VITAMINE LIPOSOLUBILI

La vitamina D come protagonista

Vitamine A, D, E e K tra metabolismo, segnali cellulari, osso, immunità, vasi e supplementazione

Giovanni Chetta

Le Guide Love Your Life - 2026

Le vitamine liposolubili formano una rete funzionale più complessa di quanto suggerisca la loro classificazione comune. La vitamina D costituisce il filo conduttore del volume perché il suo metabolismo mette in relazione cute, fegato, rene, intestino, osso, muscolo, sistema immunitario, sistema nervoso e regolazione endocrina di calcio e fosfato. Le vitamine A, E e K vengono esaminate nelle rispettive forme chimiche e nei punti nei quali le loro funzioni si intrecciano con il sistema della vitamina D e con gli altri sistemi biologici.

La trattazione separa con attenzione i meccanismi biochimici consolidati dalle associazioni osservazionali e dai risultati clinici ancora incerti. La distinzione diventa essenziale nei capitoli dedicati a prevenzione cardiovascolare, immunità, longevità e supplementazione ad alte dosi, ambiti nei quali la plausibilità biologica non coincide sempre con un beneficio clinico dimostrato.

Sommario

Frontespizio.....	2
Introduzione.....	9
Guida alla lettura.....	9
PARTE I - UNA FAMIGLIA SOLO IN APPARENZA	10
Capitolo 1 - Che cosa rende liposolubile una vitamina.....	10
Assorbimento, trasporto e deposito.....	10
Malassorbimento e farmaci	11
In sintesi	11
PARTE II - VITAMINA D: DAL SOLE AL SEGNALE ORMONALE.....	11
Capitolo 2 - La vitamina D non è soltanto una vitamina.....	11
Secosteroidi, pro-ormone e ormone	11
Le forme da non confondere	12
In sintesi	13
Capitolo 3 - Fotobiologia: quanta vitamina D arriva davvero dal sole	13
UVB, angolo solare, latitudine e stagione.....	13
Quali sono le ore più favorevoli?	14
Quanto si può produrre?	14
Italia e Svizzera: la latitudine cambia la stagione utile	14
Tempi modellizzati attorno al mezzogiorno solare	15
In sintesi	16
Capitolo 4 - Trasporto, attivazione e recettore VDR.....	17
DBP e quota libera	17
Attivazione extrarenale.....	18
VDR, RXR e regolazione genica	18
In sintesi	18
Capitolo 5 - Calcio, fosfato, PTH, FGF23 e magnesio: il nucleo minerale	19
Assorbimento intestinale e omeostasi	19
FGF23 e fosfato	19
Magnesio: cofattore spesso dimenticato	19
In sintesi	20

Capitolo 6 - Osso e muscolo: dalla mineralizzazione alla prevenzione delle cadute.....	20
Vitamina D e scheletro	20
Muscolo e rischio di caduta	20
In sintesi	21
Capitolo 7 - Menopausa: perché il rapporto D-K-calcio diventa più importante	21
Il cambio del contesto endocrino	21
Che cosa dimostrano gli studi	21
In sintesi	22
Capitolo 8 - Immunità, barriera intestinale, microbiota e infiammazione	22
Vitamina D e immunità	22
Vitamina D ad alte dosi e sclerosi multipla: che cosa mostrano gli studi.....	22
Intestino e microbiota.....	25
In sintesi	25
Capitolo 9 - Sistema cardiovascolare, metabolismo e altri effetti extrascheletrici.....	25
Associazione non significa causalità	25
Sistema nervoso: sviluppo, neurotrofismo e neurotrasmissione.....	26
Obesità e distribuzione corporea.....	26
Cicli biologici e sonno	26
In sintesi	27
Capitolo 10 - Come si valuta davvero lo stato della vitamina D	27
25(OH)D: il marker principale	27
Unità di misura: ng/mL, nmol/L e UI.....	27
Il problema del numero “ottimale”	30
In sintesi	30
Capitolo 11 - Supplementazione di vitamina D: D3, D2, calcifediolo e calcitriolo.....	30
D3 e D2	30
Calcifediolo.....	31
Calcitriolo e analoghi.....	31
Il veicolo conta: olio, polvere, micelle, nanoemulsioni, liposomi e spray	31
Confronto pratico delle formulazioni di vitamina D	32
Dose quotidiana, schemi intermittenti e grandi boli	33

Apporti di riferimento e limite superiore	34
In sintesi	34
PARTE III - VITAMINA K: COAGULAZIONE, OSSO E CALCIFICAZIONE	35
Capitolo 12 - K1, MK-4, MK-7 e gli altri menaquinoni	35
Una famiglia di naftochinoni.....	35
Microbiota intestinale e produzione batterica dei menaquinoni.....	35
Il ciclo della vitamina K e la gamma-carbossilazione	36
Coagulazione: fattori e proteine vitamina K-dipendenti	37
Il neonato e il rischio di emorragia da carenza	37
Vitamina K3 o menadione: una denominazione da non confondere con K1 e K2	38
In sintesi	38
Capitolo 13 - Osteocalcina, MGP e il tema delle placche	38
Osteocalcina e osso.....	38
MGP: un freno locale alla calcificazione	38
K2 “scioglie” le placche? La risposta corretta	39
In sintesi	39
Capitolo 14 - Asse vitamina D-vitamina K: cooperazione e limiti dello slogan “porta il calcio nell’osso”	39
Che cosa fa realmente la vitamina D	40
Che cosa aggiunge la vitamina K.....	40
D + K dopo la menopausa	40
Dosi medio-alte di vitamina D: perché il rapporto con K2-MK-7 merita attenzione.....	40
Esiste un rapporto tra UI di vitamina D e microgrammi di MK-7?	41
Postmenopausa e osteoporosi: come leggere le dosi di MK-7.....	42
In sintesi	43
PARTE IV - VITAMINA A: RETINOIDI E CAROTENOIDI	43
Capitolo 15 - Retinolo, retinaldeide, acido retinoico e carotenoidi	43
Le forme attive	43
Visione e tessuti epiteliali	43
Vitamina A e sistema immunitario.....	44
In sintesi	44

Capitolo 16 - Supplementazione di vitamina A: retinolo o beta-carotene?	45
Il vantaggio del beta-carotene e il suo limite.....	45
Retinolo, gravidanza e osso	45
Vitamina A e vitamina D: il punto RXR.....	45
In sintesi	46
PARTE V - VITAMINA E: UNA FAMIGLIA DI OTTO VITAMERI	46
Capitolo 17 - Tocoferoli e tocotrienoli	46
Otto forme, non una sola.....	46
Antiossidante di membrana.....	46
Sistema nervoso, muscolo, retina e immunità	47
In sintesi	47
Capitolo 18 - Supplementare vitamina E: quando “più antiossidante” non significa “più protezione”	47
Naturale e sintetica	47
Rischio emorragico e grandi dosi	48
Alfa-tocoferolo isolato e gamma-tocoferolo	48
In sintesi	48
PARTE VI - LE QUATTRO VITAMINE COME RETE	49
Capitolo 19 - Interazioni A-D-E-K: recettori, membrane, calcio e coagulazione	49
A e D: dialogo nucleare	49
D e K: disponibilità minerale e proteine funzionali.....	49
E e membrane	49
In sintesi	50
Capitolo 20 - Alimentazione: fonti, matrice e biodisponibilità	50
Fonti alimentari principali	50
La matrice conta.....	51
Quanto serve davvero: valori di riferimento e fabbisogno individuale.....	51
Dalla tavola al fabbisogno: quanto apporta una porzione reale	52
Dal campo al piatto: perché il contenuto vitaminico reale può cambiare	53
Cottura, conservazione e biodisponibilità: non conta soltanto quanto c'è nel cibo	55
Consumo pratico: come costruire l'apporto senza inseguire il singolo numero	55

Dal valore di riferimento al fabbisogno individuale: che cosa può significare “ideale”	56
Stress fisico, stress psichico e patologia: come cambiano davvero i bisogni	57
In sintesi	58
Capitolo 21 - Forme di supplementazione e sistemi di delivery: quando la formulazione conta	58
Forma chimica e forma galenica: due scelte da non confondere.....	58
Vitamina A: retinolo, carotenoidi e veicolo	58
Vitamina E: forma naturale, sintetica, esteri e sistemi avanzati	59
Vitamina K: K1, MK-4, MK-7 e stabilità della formulazione.....	59
Le principali tecnologie di somministrazione	60
Scelte specifiche per vitamina	60
Situazioni che aumentano la probabilità di bisogno.....	61
Tabella pratica di prudenza.....	61
Interazioni reciproche fra farmaci e vitamine liposolubili	62
In sintesi	63
Capitolo 22 - Sicurezza: distinguere fabbisogno, UL e tossicità.....	64
Il significato dell’UL	64
Segnali di allarme con vitamina D	64
Segnali di allarme con A ed E	64
In sintesi	65
Capitolo 23 - Monitoraggio ragionato della supplementazione	65
Prima di iniziare.....	65
Durante il trattamento.....	65
Vitamine liposolubili in un programma personalizzato di medicina naturale e integrata	65
In sintesi	68
Capitolo 24 - Interfaccia con gli altri volumi della collana	68
Endocrinologia e tiroide	68
Menopausa e fenotipi	68
Microbiota e barriera	68
Bioenergetica, membrane e pompa Na/K	68
Sistema nervoso e neurodegenerazione	69
Cicli biologici.....	69

In sintesi	69
Conclusioni	69
Appendice - Tabelle operative di consultazione	70
Confronto rapido delle forme supplementari	70
Confronto rapido dei sistemi di delivery	71
Segni e contesti di carenza delle vitamine liposolubili	71
Checklist prima di una supplementazione liposolubile	72
Glossario delle sigle e degli acronimi	72
Bibliografia	79
L'Autore	83

Introduzione

Le vitamine liposolubili condividono una proprietà fisica che condiziona assorbimento, trasporto e deposito. La loro assimilazione richiede una digestione lipidica efficace, un flusso biliare adeguato e la formazione delle micelle intestinali. Questa base comune crea anche una vulnerabilità condivisa: malassorbimento, colestasi, insufficienza pancreatica, resezioni intestinali, farmaci che limitano l'assorbimento dei grassi e diete molto restrittive possono compromettere più vitamine nello stesso momento.

La somiglianza si ferma però alla liposolubilità. La vitamina A agisce soprattutto attraverso retinoidi e recettori nucleari coinvolti nella visione, nello sviluppo e nel differenziamento cellulare; la vitamina E comprende tocoferoli e tocotrienoli che proteggono le strutture lipidiche e partecipano alla regolazione cellulare; la vitamina K rende funzionali numerose proteine mediante gamma-carbossilazione. La vitamina D segue una via ancora diversa, perché la cute può produrre colecalciferolo che viene successivamente trasformato in un ormone steroideo attivo capace di modulare l'espressione di numerosi geni.

La denominazione generica di vitamina A, E, K o D può quindi nascondere differenze decisive. Retinolo e beta-carotene hanno profili biologici e tossicologici differenti; alfa-tocoferolo, gamma-tocoferolo e tocotrienoli non sono equivalenti; K1, MK-4 e MK-7 cambiano per origine, farmacocinetica e disponibilità tissutale; D2, D3, calcifediolo e calcitriolo non rappresentano semplici dosaggi diversi della stessa sostanza.

La vitamina D costituisce il filo conduttore del volume, senza essere separata dal resto della fisiologia. Il suo metabolismo si intreccia con paratormone, magnesio, fosfato, FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23, ormone fosfaturico prodotto soprattutto dagli osteociti), vitamina K, rimodellamento osseo, funzione muscolare, barriere epiteliali, immunità, sistema nervoso, menopausa, invecchiamento e assorbimento intestinale. Questa prospettiva collega il volume ai testi della collana dedicati a endocrinologia, microbiota, menopausa, bioenergetica, neurodegenerazione, autoimmunità e cicli biologici.

Guida alla lettura

Il volume può essere letto in sequenza oppure consultato per argomenti. La prima parte definisce ciò che accomuna le vitamine liposolubili; la seconda segue la vitamina D dalla fotobiologia cutanea al segnale nucleare e all'asse calcio-fosforo-PTH-FGF23; la terza approfondisce la vitamina K e il suo rapporto con vitamina D, osso e calcificazione vascolare. Seguono le sezioni dedicate alle vitamine A ed E. I capitoli conclusivi riuniscono alimentazione, filiera, supplementazione, sicurezza, farmaci, monitoraggio e condizioni che possono modificare fabbisogno o risposta.

Le tabelle separano i riferimenti destinati alla popolazione generale dagli schemi utili in contesti clinici selezionati. Il limite superiore tollerabile, o UL, non coincide con una dose terapeutica ideale e non identifica in modo automatico la soglia individuale di tossicità. Anche la dose utilizzata in

uno studio clinico descrive uno specifico protocollo e non diventa, per questo solo motivo, una raccomandazione generale.

PARTE I - UNA FAMIGLIA SOLO IN APPARENZA

Capitolo 1 - Che cosa rende liposolubile una vitamina

Le vitamine A, D, E e K sono molecole lipofile. Per essere assorbite devono attraversare una sequenza coordinata che comprende emulsione dei grassi, attività degli enzimi digestivi, bile, formazione di micelle e passaggio attraverso l'enterocita. Dopo l'assorbimento molte forme entrano nei chilomicroni e raggiungono il fegato o i tessuti periferici attraverso la linfa e la circolazione.

Assorbimento, trasporto e deposito

Una quota fisiologica di lipidi nel pasto favorisce l'assorbimento delle vitamine liposolubili. Non occorre un pasto particolarmente ricco di grassi: serve piuttosto un'alimentazione che non sia cronicamente povera di lipidi e una normale funzione digestiva e biliare. Colestasi, insufficienza pancreatica esocrina e malassorbimento intestinale possono ridurre contemporaneamente l'assorbimento di più vitamine.

Il deposito tissutale svolge una duplice funzione: crea una riserva e, quando l'apporto diventa eccessivo, può favorire l'accumulo. Le scorte attenuano le oscillazioni dell'assunzione alimentare. Un eccesso prolungato interessa soprattutto vitamina A preformata e vitamina D; la vitamina K mostra una tossicità nutrizionale molto più bassa, mentre dosi elevate di vitamina E possono interferire con l'emostasi.

Nella tabella, D3 indica il colecalciferolo, D2 l'ergocalciferolo, 25(OH)D la 25-idrossivitamina D, principale metabolita circolante e biomarcatore dello stato vitaminico, mentre 1,25(OH)2D indica il calcitriolo, ormone attivo. DBP (Vitamin D-Binding Protein) è la proteina plasmatica di trasporto della vitamina D; K1 indica il fillochinone e K2 la famiglia dei menaquinoni.

Vitamina	Principali forme	Sede/forma di deposito	Rischio tipico da eccesso
A	Retinolo, esteri del retinile, carotenoidi provitaminici	Fegato, soprattutto cellule stellate	Epatotossicità, teratogenicità, possibili effetti ossei da retinolo elevato
D	D3, D2, 25(OH)D, 1,25(OH)2D	Tessuto adiposo e muscolo; 25(OH)D circolante legata a DBP	Ipercalcemia e ipercalcemia con eccessi marcati e prolungati
E	Tocoferoli e tocotrienoli	Membrane e lipoproteine; tessuto adiposo	Aumento del rischio emorragico ad alte dosi
K	K1 e menaquinoni K2	Riserve relativamente limitate, riciclo efficiente	Tossicità bassa; interazione rilevante con antagonisti della vitamina K



Malassorbimento e farmaci

Il farmaco orlistat, antiobesità che inibisce le lipasi gastrointestinali e riduce l'assorbimento dei grassi, e i farmaci sequestranti degli acidi biliari possono diminuire l'assorbimento delle vitamine liposolubili. Un effetto simile può comparire nella colestasi prolungata o dopo alcune resezioni intestinali. In questi casi l'aumento indiscriminato di una sola vitamina non corregge il problema: la valutazione deve partire dalla causa del malassorbimento, dallo stato nutrizionale complessivo e dalle possibili interazioni farmacologiche.

In sintesi

A, D, E e K condividono la liposolubilità e una parte della fisiologia dell'assorbimento, non le funzioni. Ogni vitamina possiede forme chimiche, vie di trasporto, bersagli e rischi propri. Una supplementazione ben impostata deve quindi partire dalla molecola realmente utilizzata e dal motivo per cui viene scelta.

PARTE II - VITAMINA D: DAL SOLE AL SEGNALE ORMONALE

Capitolo 2 - La vitamina D non è soltanto una vitamina

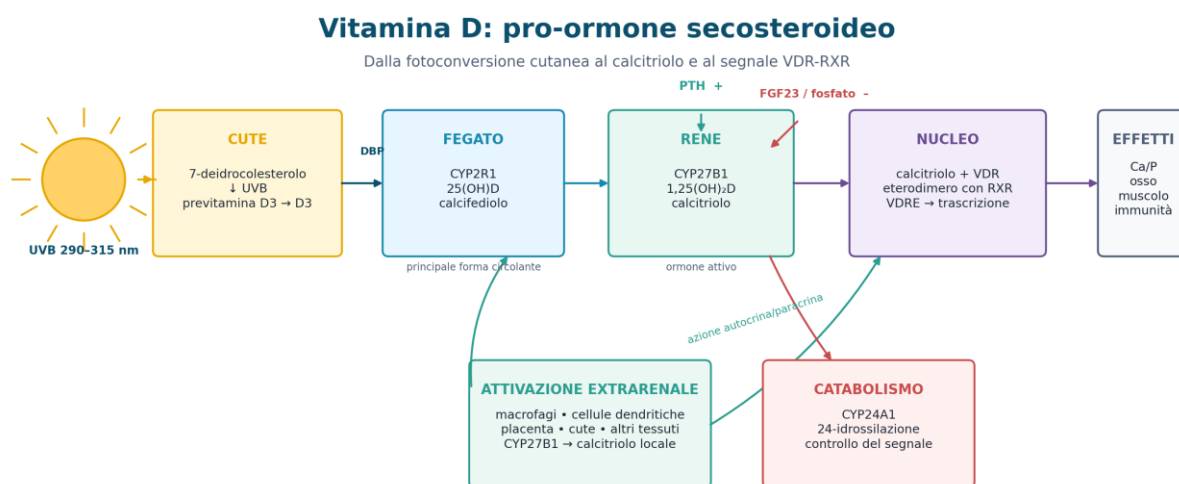
Il termine «vitamina D» deriva dalla storia della nutrizione ma descrive solo in parte la sua fisiologia. Il colecalciferolo prodotto nella cute o introdotto per via orale è biologicamente poco attivo e deve essere trasformato in metaboliti ormonali. Per questo D3 (colecalciferolo, pro-ormone secosteroide) e, sul piano funzionale, D2 (ergocalciferolo, pro-ormone secosteroide) possono essere considerate forme precursori. La 25(OH)D (25-idrossivitamina D, principale metabolita circolante e biomarcatore dello stato vitaminico) costituisce il substrato per l'attivazione; la 1,25(OH)2D (1,25-diidrossivitamina D o calcitriolo, ormone attivo) è invece l'effettore classico che agisce attraverso VDR (Vitamin D Receptor, recettore nucleare della vitamina D).

Secosteroidi, pro-ormone e ormone

La vitamina D3, o colecalciferolo, appartiene ai secosteroidi perché deriva dal 7-deidrocolesterolo dopo l'apertura fotochimica di un anello dello scheletro steroideo. Gli UVB (radiazioni ultraviolette di banda B, circa 290-315 nm) trasformano il 7-deidrocolesterolo cutaneo in previtamina D3; il calore corporeo completa l'isomerizzazione verso il colecalciferolo. La vitamina D3 così formata entra nel circolo legata soprattutto alla DBP (Vitamin D-Binding Protein, proteina plasmatica di trasporto della vitamina D) e può distribuirsi anche nel tessuto adiposo e nel muscolo. Prima di diventare l'ormone finale deve però attraversare due idrossilazioni principali.

La prima idrossilazione avviene soprattutto nel fegato, dove D2 e D3 vengono convertite in 25-idrossivitamina D da CYP2R1, enzima 25-idrossilasi della famiglia del citocromo P450. Il rene effettua poi la seconda idrossilazione tramite CYP27B1, enzima 1 α -idrossilasi della famiglia del

citocromo P450, e produce calcitriolo. Il calcitriolo si lega a VDR; il complesso si associa a RXR (Retinoid X Receptor, recettore nucleare dei retinoidi), creando un punto di contatto diretto con la biologia della vitamina A. CYP24A1, enzima 24-idrossilasi della famiglia del citocromo P450, avvia infine il catabolismo e contribuisce a limitare un segnale eccessivo.



La vitamina D3 non è l'ormone finale:

è il precursore di un sistema endocrino regolato. La 25(OH)D è il principale deposito circolante; il calcitriolo è il segnale ormonale attivo.

Magnesio, disponibilità di substrato, funzione epatica e renale, PTH, FGF23 e fosfato modulano i passaggi della via.

Alla via endocrina classica si affianca un'attivazione locale. Diversi tessuti esprimono CYP27B1 e possono produrre calcitriolo per funzioni autocrine o paracrine. Distinguere la produzione sistemica renale dall'attivazione tissutale aiuta a capire perché il sistema vitamina D intervenga in organi molto diversi senza dipendere sempre dalla stessa concentrazione circolante di calcitriolo.

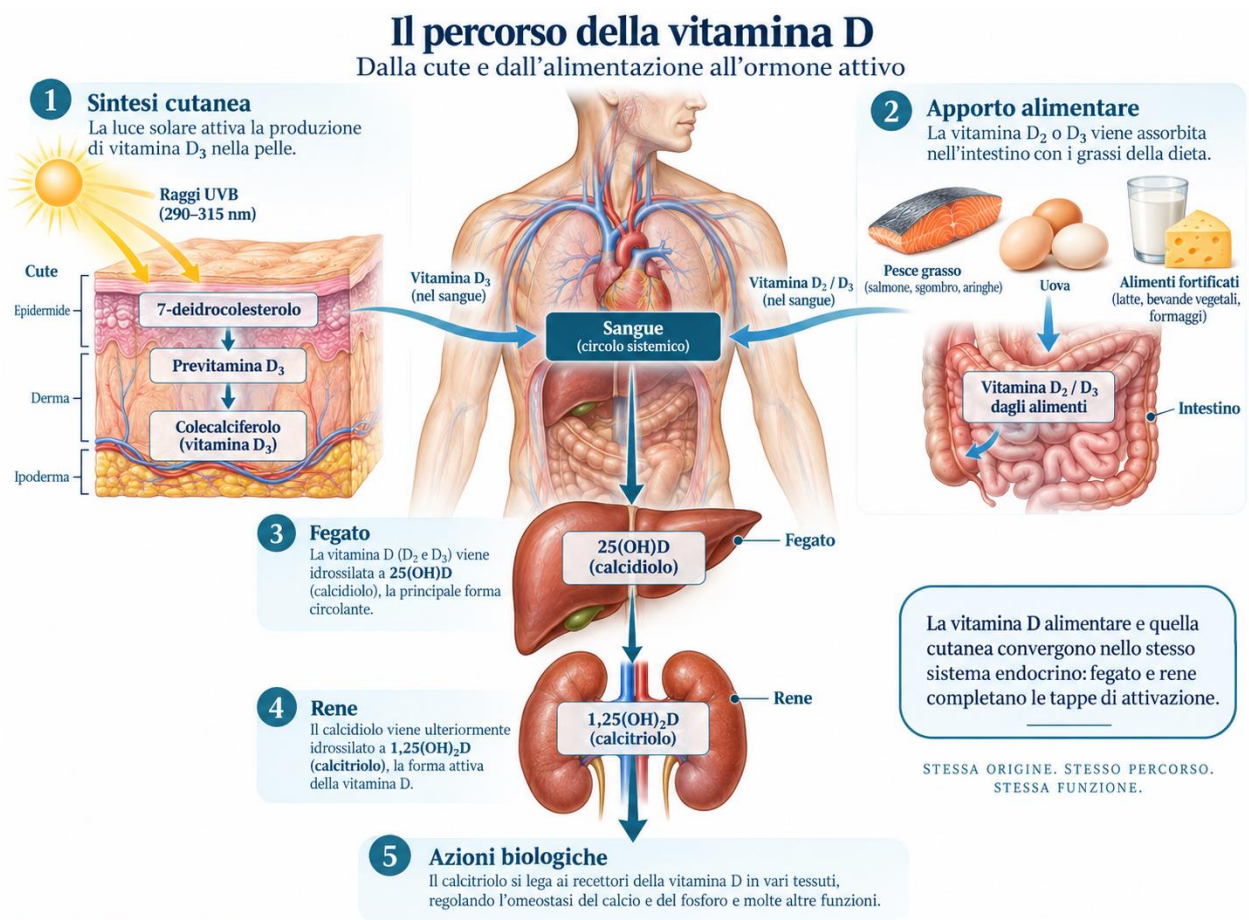
Le forme da non confondere

Forma	Nome	Origine/uso	Caratteristica essenziale
D3	Colecalciferolo	Cute, alimenti animali, integratori	Precursore fisiologico; in media aumenta la 25(OH)D più efficacemente della D2
D2	Ergocalciferolo	Ergosterolo irradiato, funghi, integratori	Precursore attivo sul sistema vitamina D; farmacocinetica non identica alla D3
25(OH)D	Calcidiolo/calcifediolo	Prima idrossilazione epatica; anche farmaco/supplemento in alcuni Paesi	Principale indicatore dello stato vitaminico D; emivita più lunga del calcitriolo
1,25(OH)2D	Calcitriolo	Seconda idrossilazione soprattutto renale	Ormone attivo; non è il test di routine per valutare le riserve di vitamina D
24,25(OH)2D	Metabolita catabolico/regolatorio	Via CYP24A1	Partecipa al controllo del metabolismo della vitamina D

In sintesi

La vitamina D va letta come un sistema endocrino costruito intorno a un pro-ormone secosteroideo. D2 e D3 forniscono i precursori, la 25(OH)D rappresenta la principale forma circolante e il calcitriolo costituisce l'ormone attivo classico. A questo asse si aggiunge l'attivazione extrarenale, con funzioni autocrine e paracrine. La distinzione fra questi livelli evita molte interpretazioni improprie.

Capitolo 3 - Fotobiologia: quanta vitamina D arriva davvero dal sole



Vitamina D – Dalla luce e dal cibo alla salute

NUTRIZIONE · ENDOCRINOLOGIA · SALUTE UMANA

Figura – Il percorso della vitamina D: dalla cute e dall'alimentazione alla forma ormonale attiva.

UVB, angolo solare, latitudine e stagione

La sintesi cutanea dipende dalla quantità di UVB (radiazioni ultraviolette di banda B) capaci di raggiungere la pelle. L'angolo zenitale solare è uno dei determinanti principali: quando il Sole è alto, i raggi attraversano un tratto atmosferico più breve e una quota maggiore di UVB arriva al suolo; quando il Sole è basso, atmosfera e ozono ne assorbono una parte crescente. Latitudine, stagione e ora del giorno definiscono quindi la possibilità di produrre previtamina D₃ (precursore fotochimico del colecalciferolo), mentre nuvolosità, inquinamento, ombra, altitudine, abbigliamento, fototipo, età e superficie corporea esposta modulano ulteriormente il risultato.

La cute possiede anche un limite fotochimico naturale. Se l'irradiazione prosegue, una parte della previtamina D3 e della vitamina D3 viene convertita in fotoprodotto inattivo; per questo la normale esposizione solare non rappresenta la causa tipica dell'intossicazione da vitamina D. I casi di eccesso derivano soprattutto da supplementazioni inappropriate, errori di formulazione o uso improprio di forme attive. Il vetro cambia inoltre lo scenario perché assorbe gran parte degli UVB utili alla sintesi: l'esposizione dietro una finestra non è equivalente all'esposizione diretta.

Quali sono le ore più favorevoli?

La sintesi è più efficiente intorno al mezzogiorno solare, quando il Sole raggiunge la massima altezza e l'angolo zenitale è minimo. In Italia e in Svizzera la finestra utile cade in modo orientativo tra tarda mattina e primo pomeriggio, spesso intorno alle 11:00-15:00 dell'ora civile; ora legale, longitudine e stagione spostano però il vero mezzogiorno solare. Le prime ore del mattino e il tardo pomeriggio possono offrire molta luce e UVA (radiazioni ultraviolette di banda A) ma una quota di UVB troppo bassa per una sintesi efficiente. Proprio perché le ore centrali sono le più efficaci, l'esposizione deve restare breve e sub-eritematosa.

L'eritema non è un obiettivo fisiologico e non può essere giustificato con la vitamina D. Anche la superficie esposta conta quanto il tempo: volto e mani possono rappresentare un'area troppo piccola, mentre avambracci e gambe aumentano nettamente la produzione a parità di durata. I fototipi più scuri richiedono in media tempi maggiori per ottenere una produzione comparabile; età avanzata, ombra, nuvolosità e abbigliamento possono allungare ulteriormente l'esposizione necessaria.

Quanto si può produrre?

Tradurre il sole in unità internazionali richiede prudenza. La UI (unità internazionale; IU, International Unit, nella letteratura anglosassone) esprime attività biologica e non una concentrazione ematica. Le stime fotobiologiche classiche indicano che l'esposizione di circa un quarto della superficie corporea a circa un quarto della dose minima eritematosa può produrre nell'ordine di 1.000 UI di vitamina D3; un'esposizione molto più estesa in piena estate può arrivare a diverse migliaia di UI equivalenti. Le vecchie stime ottenute con esposizione quasi totale del corpo e una dose eritematosa minima raggiungono valori dell'ordine di 10.000-20.000 UI equivalenti. Sono ordini di grandezza, non conversioni automatiche: fototipo, area esposta, intensità degli UVB e risposta individuale rendono impropria qualsiasi formula rigida del tipo «X minuti = Y UI».

Italia e Svizzera: la latitudine cambia la stagione utile

L'Italia occupa un intervallo di latitudini troppo ampio per essere descritta con un unico consiglio. Palermo è intorno a 38° N, Roma a 42° N, Milano a circa 45,5° N; il Ticino si colloca intorno a 46° N, mentre Berna e Zurigo sono prossime a 47° N. I modelli europei mostrano che oltre circa 40° N compaiono mesi nei quali gli UVB disponibili non garantiscono una sintesi cutanea affidabile. Per

Roma è stato descritto un «vitamin D winter» indicativo da novembre a febbraio; nell'area di Milano, sulla base della radiazione reale e di oltre 30.000 misurazioni di 25(OH)D (25-idrossivitamina D, biomarcatore dello stato vitaminico), il periodo critico si estende da novembre a marzo. Nel Sud Italia la finestra utile tende a essere più lunga, anche se dicembre e gennaio restano i mesi meno prevedibili.

I dati svizzeri rendono il confronto ancora più concreto. Uno studio basato su misure di radiazione ultravioletta (UV) provenienti da quattro stazioni ha stimato che, in primavera ed estate, adulti con fototipo II-III e circa il 22% della cute scoperta possono produrre intorno a 1.000 UI in 10-15 minuti quando le condizioni sono favorevoli. In autunno e inverno la stessa produzione diventa spesso irraggiungibile senza avvicinarsi al rischio di eritema; in alcune condizioni teoriche sarebbero servite fino a circa 6,5 ore. Nella stagione fredda l'apporto alimentare e, quando indicata, la supplementazione assumono quindi un peso maggiore.

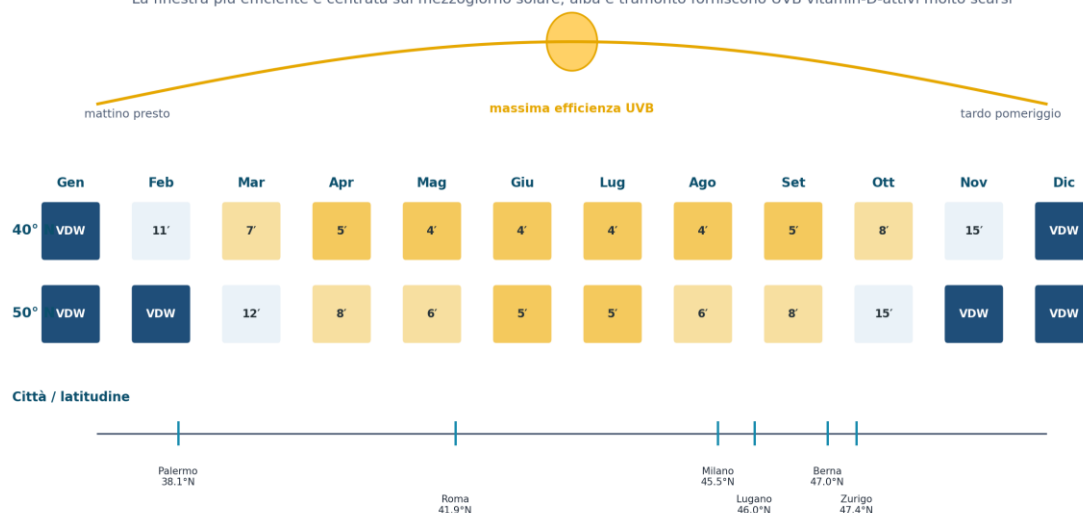
Tempi modellizzati attorno al mezzogiorno solare

Mese	40° N: minuti indicativi	50° N: minuti indicativi
Gen	W	W
Feb	11	W
Mar	7	12
Apr	5	8
Mag	4	6
Giu	4	5
Lug	4	5
Ago	4	6
Set	5	8
Ott	8	15
Nov	15	W
Dic	W	W

La tabella propone un modello a cielo sereno vicino al mezzogiorno solare, riferito a fototipi chiari e a una superficie corporea esposta significativa. La sigla «W» indica i periodi nei quali il modello considera la produzione cutanea poco affidabile o impraticabile. I valori servono a comprendere l'effetto della latitudine e della stagione; non sostituiscono l'indice UV locale né una valutazione individuale del rischio cutaneo.

Vitamina D e sole: latitudine, stagione e ora del giorno

La finestra più efficiente è centrata sul mezzogiorno solare; alba e tramonto forniscono UVB vitamin-D-attivi molto scarsi



Modello 2024: minuti giornalieri indicativi a mezzogiorno, cielo sereno, fototipi I-IV e 35% di superficie cutanea esposta.

VDW = "vitamin D winter": radiazione insufficiente nel modello. I tempi non sono una prescrizione clinica e aumentano con nuvole, ombra, fototipo scuro e minore superficie esposta.

Dati: Kift & Webb, Nutrients 2024. In Svizzera, Religi et al. hanno stimato ~1000 IU in 10-15 min in primavera/estate con ~22% di cute esposta; in autunno/inverno l'obiettivo risultava spesso irraggiungibile.

Sintesi cutanea della vitamina D: effetto di ora del giorno, stagione e latitudine. I valori sono orientativi e dipendono da fototipo, cute esposta e condizioni atmosferiche.

In sintesi

Alle latitudini dell'Italia settentrionale e della Svizzera la sintesi cutanea cambia nettamente durante l'anno. Le ore centrali offrono la maggiore disponibilità di UVB e, in primavera ed estate, una breve esposizione di una superficie corporea adeguata può produrre quantità fisiologicamente rilevanti. In inverno la stessa strategia può diventare insufficiente o impraticabile. Quando esiste un'indicazione, una supplementazione controllata offre allora una fonte più prevedibile senza prolungare inutilmente l'esposizione solare.

Capitolo 4 - Trasporto, attivazione e recettore VDR

Biosintesi endogena della vitamina D

Dal colesterolo alla forma attiva: un percorso cutaneo, epatico e renale

VITAMINA D
DALLA PELLE ALLA SALUTE

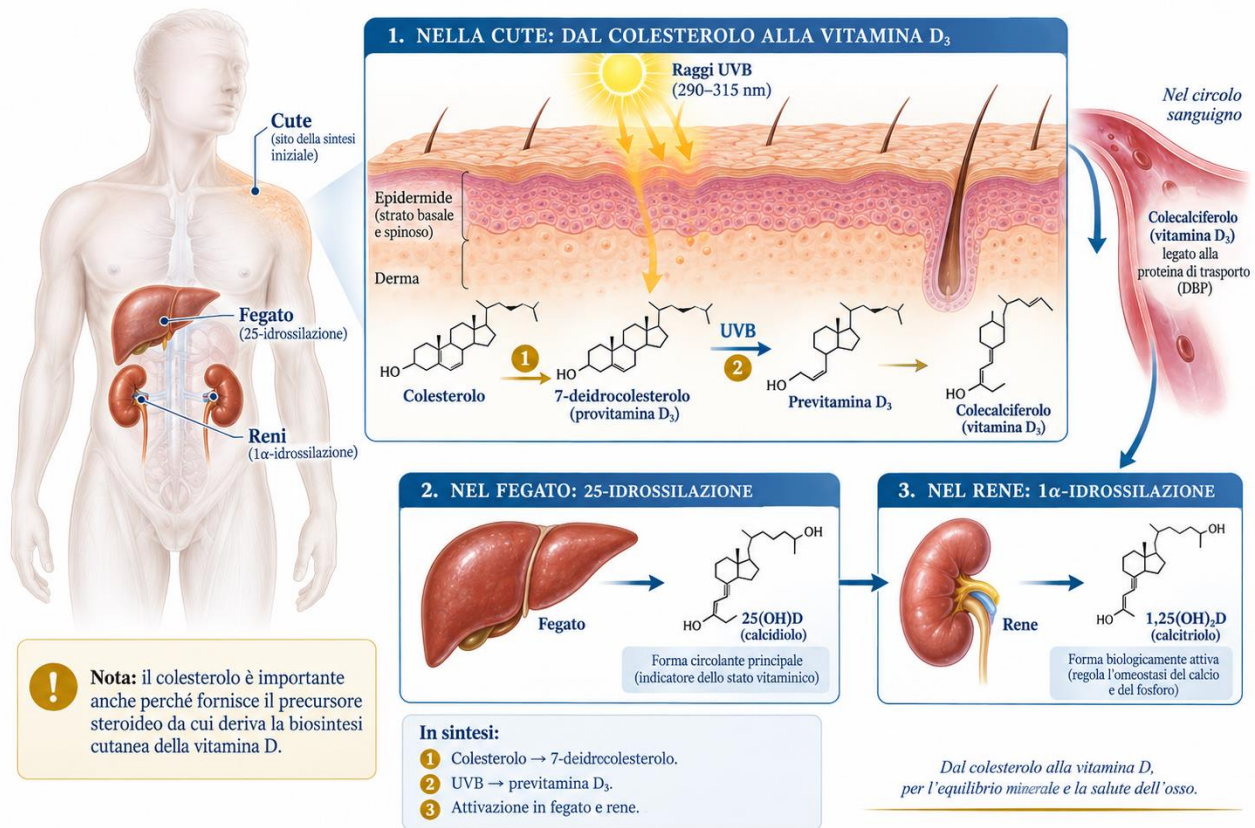


Figura – Biosintesi endogena della vitamina D: dal coletestolo al calcitriolo, attraverso cute, fegato e rene.

Nota sul coletestolo. Il 7-deidrocoletestolo cutaneo, derivato dal coletestolo, costituisce il precursore steroideo indispensabile per la biosintesi endogena della vitamina D. Il coletestolo non va quindi considerato soltanto nel contesto cardiovascolare: partecipa anche alla sintesi cutanea della vitamina D e di numerose altre molecole biologicamente importanti.

DBP e quota libera

Nel sangue quasi tutti i metaboliti della vitamina D circolano legati alla DBP (Vitamin D-Binding Protein, proteina plasmatica di trasporto della vitamina D) e in misura minore all'albumina; la quota libera è piccola. La concentrazione totale di 25(OH)D (25-idrossivitamin D, principale metabolita circolante e biomarcatore dello stato vitaminico) riflette quindi non solo produzione e apporto ma anche la sintesi e il metabolismo delle proteine di trasporto, che possono cambiare in gravidanza, nelle epatopatie, nelle nefropatie con perdita proteica e in altre condizioni sistemiche.

Il fegato possiede un'elevata capacità di 25-idrossilazione, anche se le epatopatie avanzate possono comprometterla. Il rene controlla gran parte della produzione sistemica di calcitriolo



attraverso CYP27B1 (enzima 1 α -idrossilasi della famiglia del citocromo P450). Quando il calcio tende a ridursi, il PTH (paratormone, ormone peptidico secreto dalle paratiroidi) favorisce l'attivazione renale; FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23, ormone fosfaturico prodotto soprattutto dagli osteociti) e fosfato partecipano invece alla controregolazione che limita l'eccesso di fosfato e calcitriolo.

Attivazione extrarenale

Macrofagi, cellule dendritiche e altri tessuti possono esprimere CYP27B1 e produrre calcitriolo localmente. Questa capacità contribuisce a spiegare alcune funzioni immunitarie della vitamina D e chiarisce anche perché determinate malattie granulomatoze possano provocare ipercalcemia attraverso una produzione extrarenale di calcitriolo poco controllata.

Il segnale della vitamina D non funziona come un interruttore binario. Il risultato dipende dal substrato disponibile, dall'espressione di CYP27B1, dal catabolismo mediato da CYP24A1 (enzima 24-idrossilasi della famiglia del citocromo P450), dalla quantità di VDR (Vitamin D Receptor, recettore nucleare della vitamina D), dai co-regolatori nucleari e dal contesto cellulare nel quale il segnale viene ricevuto.

VDR, RXR e regolazione genica

Il calcitriolo si lega al VDR (Vitamin D Receptor, recettore nucleare della vitamina D); il complesso si associa a RXR (Retinoid X Receptor, recettore nucleare dei retinoidi) e riconosce nel DNA specifiche sequenze regolatorie chiamate VDRE (Vitamin D Response Elements, elementi di risposta alla vitamina D). RXR costituisce così un punto di contatto con la biologia dei retinoidi. Vitamina A e vitamina D non vanno però ridotte a due nutrienti che semplicemente «si potenziano»: dose, forma chimica e stato nutrizionale modificano il rapporto tra i rispettivi segnali nucleari.

La risposta mediata da VDR cambia da tessuto a tessuto. Lo stesso metabolita può modulare geni diversi nell'enterocita, nell'osteoblasto, nella cellula immunitaria o nel cheratinocita. La varietà degli effetti sperimentali attribuiti alla vitamina D nasce anche da questa specificità e richiede prudenza quando si tenta di trasferire direttamente un meccanismo molecolare alla pratica clinica.

In sintesi

Il sistema vitamina D viene regolato su più piani. Trasporto, enzimi di attivazione e catabolismo, VDR, RXR, PTH, FGF23 e stato minerale concorrono al risultato biologico. Nessuna singola concentrazione ematica può descrivere da sola l'intero sistema.

Capitolo 5 - Calcio, fosfato, PTH, FGF23 e magnesio: il nucleo minerale

Assorbimento intestinale e omeostasi

Il calcitriolo aumenta l'efficienza con la quale l'intestino assorbe calcio e fosfato regolando proteine di trasporto e altri componenti dell'enterocita. Questa funzione sostiene la mineralizzazione scheletrica quando sono presenti anche proteine, minerali, stimolo meccanico e un assetto endocrino adeguato.

Se il calcio ionizzato tende a diminuire, le paratiroidi aumentano la secrezione di PTH (paratormone, ormone peptidico secreto dalle paratiroidi). Il PTH favorisce il recupero renale del calcio, modifica il metabolismo del fosfato e stimola la produzione renale di calcitriolo. Ne deriva un circuito omeostatico che difende la concentrazione extracellulare di calcio anche quando questa difesa comporta un maggiore turnover osseo.

FGF23 e fosfato

FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23, ormone fosfaturico prodotto soprattutto dagli osteociti) favorisce l'escrezione renale di fosfato e riduce la sintesi di calcitriolo quando il sistema deve limitare l'accumulo di fosfato. La comprensione di FGF23 diventa particolarmente importante nella malattia renale cronica, indicata spesso nella letteratura come CKD (Chronic Kidney Disease), nella quale la semplice somministrazione di vitamina D non ricostruisce automaticamente una fisiologia minerale normale.

Calcio e fosfato non sono soltanto componenti dell'osso. Il calcio partecipa a eccitabilità, contrazione, secrezione e segnalazione cellulare; il fosfato entra nell'ATP (adenosina trifosfato, principale molecola di trasferimento energetico cellulare), nei fosfolipidi e nei sistemi di fosforilazione. La regolazione minerale deve quindi proteggere nello stesso momento osso e funzioni cellulari.

Magnesio: cofattore spesso dimenticato

Il magnesio partecipa a numerose reazioni enzimatiche e contribuisce al metabolismo della vitamina D. Studi sperimentali e clinici mostrano che lo stato del magnesio può influenzare l'attivazione e il metabolismo dei metaboliti vitaminici D. Una grave carenza di magnesio può inoltre compromettere la secrezione e l'azione del PTH.

Il rapporto con il magnesio non implica che chiunque assuma vitamina D debba integrare automaticamente anche questo minerale. Una risposta biologica insoddisfacente, un'alimentazione povera, terapie che favoriscono perdite di magnesio o altri fattori di rischio suggeriscono piuttosto di valutare il contesto minerale nel suo insieme, senza fermarsi alla sola 25(OH)D (25-idrossivitamina D, biomarcatore dello stato vitaminico).

Elemento	Ruolo nel sistema	Cosa accade se il sistema si altera
Vitamina D	Aumenta assorbimento di calcio/fosfato e modula espressione genica	Deficit grave: rachitismo/osteomalacia; eccesso: ipercalcemia e ipercalcemia
PTH	Difende la calcemia e stimola l'attivazione renale della vitamina D	Iperparatiroidismo secondario in carenza vitaminica D o CKD
FGF23	Favorisce fosfaturia e limita calcitriolo	Aumenta precocemente in molte fasi della CKD
Magnesio	Cofattore enzimatico; sostiene funzione paratiroidea	Carenza severa: alterazioni di PTH e risposta alla vitamina D
Fosfato	Mineralizzazione, ATP, membrane e segnalazione	Eccesso cronico con CKD favorisce disordini minerali e calcificazione

In sintesi

Il controllo del calcio non dipende dalla sola vitamina D. PTH, FGF23, fosfato, rene e magnesio formano una rete che difende la calcemia e sostiene la mineralizzazione. L'interpretazione clinica diventa quindi più solida quando considera questi elementi insieme.

Capitolo 6 - Osso e muscolo: dalla mineralizzazione alla prevenzione delle cadute

Vitamina D e scheletro

Il ruolo scheletrico della vitamina D è ben consolidato. Una carenza severa riduce la disponibilità di calcio e fosfato necessari alla mineralizzazione e può provocare rachitismo nel bambino e osteomalacia nell'adulto. Nei quadri meno estremi il risultato dipende anche dal livello di partenza, dall'apporto di calcio, dall'età, dall'attività fisica, dalla funzione renale, dallo stato ormonale e dai farmaci.

L'osso è un tessuto dinamico, non un semplice deposito di minerali. Risponde al carico meccanico, agli ormoni sessuali, al PTH (paratormone, ormone peptidico delle paratiroidi), alle vitamine D e K, alle proteine, al calcio, al fosfato e al magnesio. Un aumento della 25(OH)D (25-idrossivitamina D, principale metabolita circolante e biomarcatore dello stato vitaminico) non determina quindi necessariamente un aumento proporzionale della densità minerale ossea quando il soggetto non parte da una condizione di carenza.

Muscolo e rischio di caduta

Il VDR (Vitamin D Receptor, recettore nucleare della vitamina D) è espresso anche nel tessuto muscolare e una carenza marcata può associarsi a debolezza. Correggere un deficit può migliorare il contesto muscolo-scheletrico; nei soggetti già adeguati la supplementazione non garantisce però un aumento della forza o della performance.



Conta anche la modalità di somministrazione. In un noto RCT (Randomized Controlled Trial, studio clinico randomizzato controllato), donne anziane che ricevevano 500.000 UI di colecalciferolo in un'unica dose annuale presentarono più cadute e fratture. Lo studio non indica che la vitamina D aumenti in generale il rischio di caduta; mostra invece che un enorme picco annuale produce un'esposizione biologica diversa da quella ottenuta con una disponibilità più regolare.

In sintesi

Una mineralizzazione normale richiede vitamina D e anche la funzione muscolare risente del suo stato. Il vantaggio della supplementazione è più plausibile quando corregge una carenza o una condizione di rischio. I grandi boli non rappresentano una scorciatoia fisiologica.

Capitolo 7 - Menopausa: perché il rapporto D-K-calcio diventa più importante

Il cambio del contesto endocrino

La riduzione degli estrogeni accelera il rimodellamento osseo e sposta il rapporto tra formazione e riassorbimento. Dopo la menopausa lo scheletro dipende ancora di più dall'integrazione tra stimolo meccanico, proteine, calcio, vitamina D, vitamina K, magnesio e assetto ormonale complessivo.

La vitamina D favorisce l'assorbimento del calcio però non stabilisce da sola dove quel calcio verrà utilizzato. La vitamina K rende funzionali, mediante gamma-carbossilazione, proteine come osteocalcina e MGP (Matrix Gla Protein, proteina vitamina K-dipendente che contribuisce a limitare la calcificazione ectopica). La prima partecipa alla matrice ossea; la seconda agisce come importante freno locale alla calcificazione ectopica. Proprio questa complementarità offre una base biologica al ragionamento D-K, soprattutto quando si vuole sostenere il metabolismo osseo senza ignorare il compartimento vascolare.

Che cosa dimostrano gli studi

Gli studi randomizzati con MK-7 (menaquinone-7, forma della vitamina K2 a lunga emivita) non raccontano una storia uniforme. Alcuni hanno mostrato effetti favorevoli sui marcatori della vitamina K e su specifici parametri ossei, altri non hanno rilevato differenze significative nella densità minerale ossea rispetto al placebo. Nella postmenopausa esistono quindi una plausibilità biologica convincente e alcuni segnali clinici favorevoli, non la prova che D più K2 (menaquinoni, famiglia di forme della vitamina K) prevengano automaticamente osteoporosi o fratture.

La decisione di supplementare deve partire dal quadro reale. Una donna con alimentazione povera, bassa 25(OH)D (25-idrossivitamina D, biomarcatore dello stato vitaminico), scarsa esposizione solare, osteopenia o terapia anti-riassorbitiva presenta esigenze diverse da una donna con stato nutrizionale adeguato. La presenza di warfarin, farmaco anticoagulante antagonista della

vitamina K, o di altri farmaci della stessa classe modifica inoltre in modo sostanziale la gestione della vitamina K.

In sintesi

Vitamina D e vitamina K partecipano entrambe alla fisiologia ossea, con ruoli differenti. Dopo la menopausa questa relazione merita maggiore attenzione perché il turnover osseo accelera e l'equilibrio fra disponibilità minerale, proteine vitamina K-dipendenti e stimolo meccanico diventa più delicato. La cooperazione fisiologica non implica però una formula supplementare valida per tutte le donne.

Capitolo 8 - Immunità, barriera intestinale, microbiota e infiammazione

Vitamina D e immunità

Molte cellule immunitarie esprimono VDR (Vitamin D Receptor, recettore nucleare della vitamina D) e possono convertire localmente la 25(OH)D (25-idrossivitamina D, principale metabolita circolante) in calcitriolo. In modelli sperimentali e in alcuni contesti umani la vitamina D modula trascrizione genica, differenziamento immunitario e produzione di peptidi antimicrobici. Su queste basi si comprende l'interesse per il suo stato in infezioni, autoimmunità e malattie infiammatorie.

Il complesso calcitriolo-VDR/RXR, nel quale RXR (Retinoid X Receptor) è un recettore nucleare appartenente alla rete dei retinoidi, può attivare geni dell'immunità innata. Due bersagli particolarmente importanti sono CAMP (Cathelicidin Antimicrobial Peptide, gene che codifica la pro-catelicidina hCAP18 da cui deriva il peptide LL-37) e DEFB4 (Defensin Beta 4, gene che codifica la β -defensina umana 2, HBD-2). LL-37 e HBD-2 sono peptidi antimicrobici con attività diretta soprattutto antibatterica e antifungina e con azioni che partecipano anche alla risposta antivirale. Questo meccanismo costituisce uno dei punti più concreti nei quali il sistema vitamina D si collega all'immunità innata.

L'azione immunomodulante della vitamina D è ben documentata sul piano biologico, mentre l'efficacia terapeutica deve essere dimostrata separatamente per ciascuna malattia. Popolazione, dose, stato vitaminico iniziale e outcome modificano il risultato degli studi clinici. Un meccanismo plausibile non basta quindi per concludere che alte dosi prevengano o curino una specifica malattia autoimmune.

Vitamina D ad alte dosi e sclerosi multipla: che cosa mostrano gli studi

La sclerosi multipla è uno dei contesti nei quali l'interesse per dosi di vitamina D superiori a quelle nutrizionali è stato maggiore. Il rationale nasce da osservazioni convergenti: basse concentrazioni di 25(OH)D si associano a un maggiore rischio di sviluppare la malattia e, in diversi studi osservazionali, a una maggiore attività clinica o radiologica. Questa associazione non prova però che l'aumento farmacologico della vitamina D modifichi automaticamente il decorso della malattia.

Il D-Lay MS, RCT (Randomized Controlled Trial, studio clinico randomizzato controllato) pubblicato nel 2025, ha studiato persone con CIS (Clinically Isolated Syndrome, sindrome clinicamente isolata) tipica della sclerosi multipla e con forme recidivanti-remittenti molto precoci. Il protocollo utilizzava 100.000 UI di colecalciferolo ogni due settimane per 24 mesi. L'endpoint combinato di attività di malattia, definito da recidiva e/o nuova attività alla RM (risonanza magnetica, tecnica di imaging), si è verificato nel 60,3% del gruppo vitamina D e nel 74,1% del gruppo placebo, con hazard ratio 0,66. Il segnale favorevole è risultato soprattutto radiologico: le nuove lesioni e le lesioni captanti contrasto sono diminuite, mentre la riduzione delle sole recidive cliniche non ha raggiunto la significatività statistica.

Il quadro cambia quando si osserva una RRMS (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, sclerosi multipla recidivante-remittente) già stabilita. Nel VIDAMS, RCT dedicato alla supplementazione di vitamina D nella sclerosi multipla, 5.000 UI/die di vitamina D3 sono state aggiunte al glatiramer acetato, farmaco immunomodulante modificante il decorso della sclerosi multipla, e confrontate con 600 UI/die per 96 settimane. La proporzione di partecipanti con recidiva confermata non è risultata inferiore con la dose più alta. Questi risultati, apparentemente discordanti con D-Lay MS, suggeriscono che stadio di malattia, endpoint, terapia concomitante, stato vitaminico iniziale e schema di dosaggio possono modificare il risultato e non consentono di considerare l'alta dose una terapia modificante la malattia valida in ogni fase della sclerosi multipla.

Studio/approccio	Popolazione e dose studiata	Risultato principale	Interpretazione
D-Lay MS, 2025	CIS (sindrome clinicamente isolata) tipica di SM (sclerosi multipla) / RRMS (sclerosi multipla recidivante-remittente) molto precoce; colecalciferolo 100.000 UI ogni 2 settimane per 24 mesi	Riduzione dell'endpoint combinato di attività di malattia; beneficio soprattutto sugli endpoint RM (risonanza magnetica); recidive cliniche isolate non significativamente ridotte	Segnale clinico interessante nelle fasi molto precoci; necessita conferma e non equivale a standard terapeutico universale

Studio/approccio	Popolazione e dose studiata	Risultato principale	Interpretazione
VIDAMS, 2023	RRMS (sclerosi multipla recidivante-remittente) stabilita; 5.000 UI/die vs 600 UI/die, entrambe aggiunte al glatiramer acetato, farmaco immunomodulatore disease-modifying, per 96 settimane	Nessuna riduzione significativa del rischio di recidiva con la dose più alta	Non sostiene l'uso generalizzato di dosi elevate per modificare il decorso della RRMS stabilita
Protocollo Coimbra - dati osservazionali	Malattie autoimmuni, compresa SM (sclerosi multipla); dosi individualizzate molto elevate, mediamente nell'ordine di decine di migliaia di UI/die nella coorte pubblicata	Studio osservazionale principalmente orientato alla sicurezza; non dimostra efficacia con la forza di un RCT	Approccio sperimentale/non standard; richiede sorveglianza specialistica e non va confuso con la supplementazione nutrizionale né con una terapia di efficacia dimostrata da RCT (studio clinico randomizzato controllato)

Il protocollo Coimbra va tenuto distinto dagli studi randomizzati. Il modello ipotizza una resistenza individuale alla vitamina D e impiega dosi molto elevate adattate anche alla risposta del PTH (paratormone, ormone peptidico delle paratiroidi). In una coorte osservazionale di 319 persone con diverse malattie autoimmuni, circa un quarto delle quali con sclerosi multipla, calcio e funzione renale sono rimasti mediamente conservati durante uno stretto controllo clinico; l'aumento della calciuria ha rappresentato il segnale che più spesso ha richiesto una riduzione o una sospensione temporanea. Questi dati descrivono la sicurezza osservata nelle condizioni del protocollo, non dimostrano un'efficacia nel modificare il decorso della sclerosi multipla.

Con dosi farmacologiche o molto elevate, il monitoraggio non può limitarsi alla 25(OH)D. Calcio sierico, funzione renale, PTH e calcio urinario assumono un ruolo centrale; secondo il quadro possono essere utili anche fosfato e altri parametri del metabolismo minerale. I rischi comprendono soprattutto ipercalciuria, ipercalcemia, nefrolitiasi e danno renale. Per questo un

protocollo ad alte dosi non deve essere assimilato alla normale integrazione e non deve sostituire autonomamente le terapie modificanti la malattia.

Intestino e microbiota

VDR partecipa alla fisiologia dell'epitelio intestinale e dialoga con sistemi che regolano barriera e risposta immunitaria mucosale. Una revisione sistematica del 2026 di studi randomizzati ha rilevato che la supplementazione di vitamina D può modificare alcuni aspetti della composizione del microbiota; gli studi restano tuttavia molto eterogenei per popolazione, dose, durata e metodo di sequenziamento.

Il rapporto fra vitamina D e microbiota appare bidirezionale. Il microbiota modifica il metabolismo di nutrienti e acidi biliari, mentre lo stato della vitamina D può contribuire a modellare l'ambiente mucosale. Questo intreccio collega direttamente il capitolo al volume della collana dedicato a microbiota, probiotica e viroma.

In sintesi

La vitamina D partecipa alla regolazione immunitaria e alla fisiologia della barriera intestinale. Il segnale VDR/RXR contribuisce all'induzione della catelicidina LL-37 e della beta-defensina HBD-2, due peptidi antimicrobici coinvolti nella difesa antibatterica e in componenti della risposta antivirale. Nella sclerosi multipla gli studi sulle alte dosi hanno dato risultati differenti secondo la fase di malattia e il disegno sperimentale: D-Lay MS ha mostrato un segnale favorevole soprattutto radiologico nelle fasi molto precoci, mentre VIDAMS non ha ridotto le recidive nella RRMS stabilita. La traduzione clinica dei meccanismi molecolari richiede quindi evidenze specifiche e un controllo proporzionato alla dose.

Capitolo 9 - Sistema cardiovascolare, metabolismo e altri effetti extrascheletrici

Associazione non significa causalità

Basse concentrazioni di 25(OH)D (25-idrossivitamina D, principale metabolita circolante e biomarcatore dello stato vitaminico) ricorrono spesso in obesità, diabete, fragilità, insufficienza renale, malattie cardiovascolari e condizioni infiammatorie. L'associazione non stabilisce la direzione del rapporto causale. Una malattia cronica può ridurre l'attività all'aperto, modificare alimentazione e composizione corporea oppure alterare direttamente il metabolismo della vitamina D.

I grandi studi randomizzati hanno ridimensionato l'ipotesi che la supplementazione indiscriminata degli adulti sani produca ampi benefici extrascheletrici. La linea guida Endocrine Society 2024 suggerisce per gli adulti sani sotto i 75 anni di seguire gli apporti raccomandati senza aumentare di routine la dose con l'obiettivo generico di prevenire malattie croniche.



Sistema nervoso: sviluppo, neurotrofismo e neurotrasmissione

Il sistema nervoso centrale (SNC) possiede un sistema vitamina D localmente competente: neuroni e cellule gliali esprimono VDR (Vitamin D Receptor, recettore nucleare della vitamina D) e, in diverse aree, CYP27B1 (enzima 1 α -idrossilasi della famiglia del citocromo P450), che può convertire localmente la 25(OH)D in calcitriolo. La vitamina D può quindi esercitare nel cervello azioni endocrine, autocrine e paracrine e non va considerata soltanto un regolatore del metabolismo osseo.

Dati sperimentali indicano un coinvolgimento nella proliferazione e differenziazione neuronale, nella regolazione del calcio intracellulare, nella plasticità sinaptica, nella neuroprotezione e nella modulazione della neurotrasmissione, compreso il sistema dopaminergico. Il calcitriolo influenza inoltre neurotrofine come NGF (Nerve Growth Factor, proteina neurotrofica), BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor, proteina neurotrofica) e GDNF (Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor, proteina neurotrofica prodotta anche dalle cellule gliali), che partecipano alla sopravvivenza, maturazione e adattamento dei neuroni.

Il sistema vitamina D entra in relazione con sviluppo cerebrale, cognizione, neuroinfiammazione e malattie neurodegenerative attraverso diversi meccanismi. Le associazioni epidemiologiche fra basse concentrazioni di vitamina D e patologie neurologiche non provano però che la supplementazione abbia un effetto terapeutico. Gli studi di intervento restano eterogenei e non sostengono l'uso della vitamina D come terapia autonoma delle malattie neurologiche. Questo tema trova il suo naturale approfondimento nel volume dedicato alla neurodegenerazione.

Obesità e distribuzione corporea

L'obesità si associa spesso a concentrazioni circolanti di 25(OH)D più basse. Distribuzione nel tessuto adiposo, volume di distribuzione e altri fattori metabolici contribuiscono al fenomeno, per cui la stessa dose può produrre risposte diverse in persone con composizione corporea differente.

Nell'obesità una concentrazione più bassa di 25(OH)D non rappresenta, da sola, un'indicazione a usare dosi elevate. La decisione deve integrare obiettivo clinico, eventuale misurazione, alimentazione, esposizione solare, comorbidità e risposta nel tempo.

Cicli biologici e sonno

Il rapporto tra vitamina D e ritmi circadiani è ancora un campo in evoluzione. Il VDR (Vitamin D Receptor, recettore nucleare della vitamina D), i ROR (Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptors, famiglia di recettori nucleari) e i REV-ERB (famiglia di recettori nucleari coinvolti nella regolazione circadiana), insieme a derivati idrossilati della vitamina D e melatonina, costituiscono possibili punti di contatto molecolare. Le evidenze attuali sono interessanti ma non definiscono un orario universale di assunzione capace di sincronizzare l'orologio biologico.



Il collegamento con il volume sui cicli biologici va letto in questa prospettiva: la vitamina D entra nella rete circadiana senza poter essere ridotta, allo stato attuale delle conoscenze, a un semplice «zeitgeber» farmacologico.

In sintesi

Le funzioni extrascheletriche comprendono anche il sistema nervoso, nel quale la vitamina D partecipa a neurotrofismo, neurotrasmissione, regolazione del calcio e neuroprotezione. Questi meccanismi meritano attenzione, senza trasformare le associazioni epidemiologiche in indicazioni terapeutiche automatiche. La supplementazione conserva il razionale più solido quando risponde a un bisogno definito.

Capitolo 10 - Come si valuta davvero lo stato della vitamina D

25(OH)D: il marker principale

La 25(OH)D (25-idrossivitamina D, principale metabolita circolante e biomarcatore dello stato vitaminico) è il marker più utilizzato perché integra sintesi cutanea e apporto e possiede un'emivita molto più lunga rispetto al calcitriolo. La 1,25(OH)₂D (1,25-diidrossivitamina D o calcitriolo, ormone attivo) può rimanere normale o perfino aumentare nelle fasi iniziali di una carenza, poiché il PTH (paratormone, ormone peptidico delle paratiroidi) ne stimola la produzione renale. Cercare una carenza nutrizionale misurando soltanto il calcitriolo può quindi condurre a conclusioni fuorvianti.

Le soglie vanno interpretate come riferimenti, non come confini assoluti. Il NIH (National Institutes of Health, ente federale statunitense di ricerca biomedica) considera associati a deficit valori inferiori a 12 ng/mL, generalmente inadeguati per la salute ossea valori tra 12 e 20 ng/mL e generalmente adeguati valori uguali o superiori a 20 ng/mL nella popolazione sana. La Endocrine Society 2024 sottolinea però che gli studi clinici non hanno identificato soglie universali di 25(OH)D capaci di prevedere benefici extrascheletrici e sconsiglia lo screening di routine nelle popolazioni sane considerate dalla linea guida.

Unità di misura: ng/mL, nmol/L e UI

Nei referti svizzeri la 25(OH)D viene comunemente espressa in nmol/L (nanomoli per litro), mentre in Italia e in molta letteratura clinica è frequente l'uso di ng/mL (nanogrammi per millilitro). I riferimenti nazionali svizzeri sono pubblicati dall'Ufficio federale della sanità pubblica, BAG (Bundesamt für Gesundheit). Le due unità descrivono la stessa concentrazione e si convertono con una relazione semplice: $\text{nmol/L} = \text{ng/mL} \times 2,5$; $\text{ng/mL} = \text{nmol/L} \div 2,5$. A esempio, 20 ng/mL corrispondono a 50 nmol/L e 30 ng/mL a 75 nmol/L.

Le unità usate per la dose del supplemento sono invece diverse. Per colecalciferolo ed ergocalciferolo, 1 µg di vitamina D corrisponde a 40 UI; di conseguenza 1 UI corrisponde a 0,025 µg, cioè 25 ng, di vitamina D. La UI esprime attività biologica e non deve essere confusa con ng/mL.

o nmol/L, che indicano una concentrazione nel sangue. In Svizzera i documenti ufficiali riportano spesso le dosi sia in microgrammi sia in unità internazionali e le concentrazioni sieriche in nmol/L.

25(OH)D (ng/mL)	25(OH)D (nmol/L)	Lettura orientativa
< 10	< 25	Deficit severo nei riferimenti svizzeri storici; <25 nmol/L (<10 ng/mL) compare ancora nelle limitazioni svizzere per alcuni trattamenti del deficit severo.
10-19	25-49	Valori inferiori a 20 ng/mL (<50 nmol/L) rientrano nella definizione di deficit usata nell'indicazione Swissmedic/BAG 2025 del calcifediolo; la classificazione dei valori intermedi varia tra linee guida.
20	50	50 nmol/L = 20 ng/mL. È una soglia orientativa importante; non rappresenta un target universale valido per ogni condizione clinica.
30	75	75 nmol/L = 30 ng/mL. Valore utilizzato in alcuni contesti osteologici e in precedenti raccomandazioni; non deve essere trasformato in obiettivo universale.
40	100	100 nmol/L = 40 ng/mL. Equivalenza matematica; il valore non implica di per sé un beneficio aggiuntivo.

25(OH)D (ng/mL)	25(OH)D (nmol/L)	Lettura orientativa
50	125	125 nmol/L = 50 ng/mL. Intervallo elevato; il NIH segnala che concentrazioni >125 nmol/L possono associarsi a effetti avversi.
60	150	150 nmol/L = 60 ng/mL. Valore molto elevato; richiede interpretazione clinica, soprattutto in presenza di supplementazione importante.

Equivalenze di dose per vitamina D2/D3: 1 UI = 0,025 µg; 1 µg = 40 UI.

Dose (UI)	Vitamina D (µg)	Vitamina D (mg)
1	0,025	0,000025
400	10	0,010
800	20	0,020
1.000	25	0,025
2.000	50	0,050
4.000	100	0,100
10.000	250	0,250

Esame	Che cosa indica	Quando diventa particolarmente utile
25(OH)D	Stato vitaminico D complessivo	Sospetta carenza o eccesso, osteomalacia, malassorbimento, terapia selezionata, condizioni cliniche specifiche
1,25(OH)2D	Produzione dell'ormone attivo	Disordini selezionati del metabolismo calcio-fosforo, alcune nefropatie o malattie granulomatoze
Calcio totale + albumina / calcio ionizzato	Bilancio della calcemia	Sempre se si sospetta tossicità o alterazione paratiroidea
PTH (paratormone, ormone paratiroideo)	Risposta paratiroidea	Sospetto iperparatiroidismo secondario o disordine calcio-vitamina D

Dose (UI)		Vitamina D (µg)	Vitamina D (mg)
Fosfato	Bilancio minerale	CKD (malattia renale cronica), disturbi del PTH (paratormone) o di FGF23 (fibroblast growth factor 23, ormone fosfaturico), osteomalacia selezionata	
Magnesio	Parte del contesto minerale	Fattori di rischio per deplezione, ipocalcemia resistente, disturbi elettrolitici	
Creatinina/eGFR (stima della velocità di filtrazione glomerulare)	Funzione renale	Interpretazione dell'attivazione della vitamina D e rischio di alterazioni minerali	
Calciuria	Perdita urinaria di calcio	Nefrolitiasi, ipercalciuria, supplementazioni selezionate o sospetta tossicità	

Il problema del numero “ottimale”

Un unico target di 30, 40 o 50 ng/mL darebbe una precisione soltanto apparente. Il significato della concentrazione varia con età, patologia, obiettivo clinico, PTH, funzione renale, calcio, fosfato e rischio individuale. Valori più elevati non corrispondono automaticamente a una funzione biologica migliore.

Una valutazione solida integra anamnesi, fattori di rischio, esami selezionati e risposta nel tempo. Questo metodo riduce sia il rischio di sottocorreggere una carenza reale sia quello di inseguire concentrazioni elevate prive di beneficio dimostrato.

In sintesi

La 25(OH)D resta il riferimento principale per valutare lo stato vitaminico, mentre il calcitriolo risponde a quesiti differenti. Le soglie aiutano a orientare l'interpretazione; non devono essere trasformate in obiettivi universali separati dal contesto clinico.

Capitolo 11 - Supplementazione di vitamina D: D3, D2, calcifediolo e calcitriolo

D3 e D2

D3 (colecalfiferolo, forma della vitamina D di origine cutanea e animale) e D2 (ergocalciferolo, forma derivata dall'ergosterolo) aumentano entrambe lo stato vitaminico D. Le meta-analisi mostrano in media una maggiore efficacia della D3 nell'incrementare la 25(OH)D (25-idrossivitamina D, biomarcatore dello stato vitaminico) totale; entità della differenza e risposta

individuale dipendono anche da dose, frequenza, BMI (Body Mass Index, indice di massa corporea) e metodo analitico.

Per questo il colecalciferolo è spesso la scelta della supplementazione ordinaria. La D2 conserva comunque un ruolo in alcune formulazioni e in specifici contesti dietetici o terapeutici.

Calcifediolo

Il calcifediolo è il metabolita 25-idrossilato della vitamina D e viene utilizzato anche come farmaco per correggere selezionati stati di carenza. Supera il passaggio della prima idrossilazione epatica e, in molti studi comparativi, aumenta la 25(OH)D più rapidamente e con maggiore potenza rispetto al colecalciferolo. Questa farmacocinetica può essere utile in alcuni casi di malassorbimento, obesità, epatopatia o quando serve una correzione più prevedibile.

La maggiore potenza richiede maggiore precisione. Microgrammi di calcifediolo e microgrammi di colecalciferolo non sono intercambiabili e non devono essere trattati come equivalenti della stessa sostanza.

Calcitriolo e analoghi

Il calcitriolo è l'ormone attivo della vitamina D e viene utilizzato anche come farmaco in condizioni selezionate; non è un normale sostituto del colecalciferolo. Può essere impiegato, a esempio, in alcune fasi della malattia renale cronica o in specifici disturbi del metabolismo della vitamina D. Il rischio di ipercalcemia e ipercalciuria è maggiore perché si salta una parte della regolazione fisiologica.

La stessa prudenza riguarda gli analoghi attivi della vitamina D. Il loro uso appartiene alla terapia farmacologica e richiede monitoraggio biochimico.

Forma	Vantaggio principale	Limite/rischio	Contesto tipico
D3 colecalciferolo	Fisiologica, stabile, efficace, ampia esperienza	Risposta variabile e più lenta del calcifediolo	Supplementazione e correzione nutrizionale nella maggior parte dei casi
D2 ergocalciferolo	Alternativa non animale in alcuni prodotti	In media meno efficace della D3 sulla 25(OH)D totale	Opzione disponibile in formulazioni specifiche
Calcifediolo	Incremento più rapido e prevedibile della 25(OH)D	Maggiore potenza; non usare equivalenze semplicistiche	Malassorbimento selezionato, obesità, alcuni contesti epatici o necessità cliniche specifiche
Calcitriolo	Attività ormonale immediata	Ipercalcemia/ipercalciuria, richiede monitoraggio	Terapia di disturbi specifici del metabolismo minerale

Il veicolo conta: olio, polvere, micelle, nanoemulsioni, liposomi e spray

Forma chimica e sistema di delivery rispondono a due domande diverse. Una capsula può contenere D3 oppure calcifediolo; la stessa D3 può essere dispersa in olio, incorporata in una formulazione secca, organizzata in micelle o nanoemulsioni, veicolata in liposomi oppure

somministrata come spray orale. Il veicolo può modificare dispersione, stabilità e cinetica di assorbimento ma non sostituisce la scelta della molecola appropriata.

Gocce oleose e softgel sfruttano la liposolubilità della vitamina D e dispongono di una lunga esperienza d'uso. Nei soggetti con normale digestione dei grassi costituiscono formulazioni efficaci, soprattutto se assunte con un pasto contenente lipidi. Le forme secche o idrodispersibili possono diventare utili quando l'olio è poco pratico o quando esistono specifici problemi di assorbimento.

Micelle, nanoemulsioni e SEDDS (Self-Emulsifying Drug Delivery Systems, sistemi autoemulsionanti di somministrazione) migliorano la dispersione della vitamina D nella fase acquosa intestinale. Alcuni studi farmacocinetici hanno rilevato una biodisponibilità superiore rispetto alle formulazioni convenzionali, soprattutto a digiuno o in condizioni meno favorevoli all'assorbimento. Il vantaggio non compare in modo costante e una maggiore area sotto la curva non coincide necessariamente con un esito clinico migliore.

I liposomi incorporano la vitamina in strutture fosfolipidiche. Piccoli studi clinici hanno osservato, in alcuni casi, un aumento più rapido della 25(OH)D rispetto alle formulazioni oleose, soprattutto nei soggetti con deficit marcato. La letteratura umana resta però limitata. La dicitura «liposomiale» non garantisce quindi una superiorità clinica, perché dimensione delle vescicole, stabilità, composizione e qualità produttiva condizionano il comportamento reale della formulazione.

Gli spray orali o buccali offrono soprattutto un vantaggio pratico nei soggetti che hanno difficoltà a deglutire. In uno studio randomizzato crossover su adulti sani, 3.000 UI/die, cioè unità internazionali al giorno, di D3 in spray e in capsula hanno prodotto incrementi comparabili della 25(OH)D. Lo spray può quindi rappresentare una valida alternativa, senza che questo risultato dimostri un bypass costante e completo dell'assorbimento gastrointestinale.

Confronto pratico delle formulazioni di vitamina D

Formulazione	Punto di forza	Limite	Quando può essere utile
Gocce oleose / softgel	Tecnologia semplice, stabile e consolidata; ottima esperienza clinica	Assorbimento legato alla digestione lipidica; risposta individuale variabile	Prima scelta nella maggior parte dei soggetti
Compresse / polveri secche	Dosaggio preciso, buona stabilità e praticità	La dispersione dipende dagli eccipienti e dalla formulazione	Uso ordinario; prodotti combinati
Micellare / nanoemulsione / SEDDS	Dispersione acquosa e potenziale aumento della biodisponibilità	Evidenza eterogenea; costo maggiore; possibile esposizione più elevata	Malassorbimento selezionato o necessità di formulazione specifica
Liposomiale	Veicolo fosfolipidico; dati iniziali di assorbimento rapido	Pochi studi clinici comparativi; qualità dei prodotti non uniforme	Opzione selezionata, non superiorità universale
Spray orale / buccale	Comodità e facilità d'uso	Non sempre dimostrato un vero bypass gastrointestinale	Disfagia, aderenza o preferenza individuale

Formulazione	Punto di forza	Limite	Quando può essere utile
Calcifediolo orale	Aumento più rapido e prevedibile della 25(OH)D	Maggiore potenza; richiede precisione di dose e monitoraggio	Obesità, malassorbimento o altre indicazioni cliniche selezionate

Dose quotidiana, schemi intermittenti e grandi boli

Quando la supplementazione di vitamina D è indicata, la frequenza di somministrazione non è un dettaglio secondario. Negli adulti di almeno 50 anni, la linea guida Endocrine Society 2024 suggerisce una dose quotidiana più contenuta rispetto a una dose intermittente più elevata. La raccomandazione è condizionale perché gli studi disponibili non definiscono un unico schema valido per ogni persona; la stessa linea guida precisa inoltre di non avere identificato prove comparative adeguate per i soggetti sotto i 50 anni.

La preferenza per il quotidiano trova anche un razionale fisiologico. Colecalciferolo ed ergocalciferolo sono pro-ormoni che forniscono il substrato destinato alla trasformazione in 25(OH)D e, secondo necessità, in calcitriolo. Un apporto quotidiano distribuisce il substrato in quantità più piccole e regolari e limita i picchi prodotti dagli schemi intermittenti ad alta dose. La natura pro-ormonale rende questa scelta biologicamente coerente ma la sua superiorità clinica non può essere dedotta soltanto da questo meccanismo: devono essere considerati anche farmacocinetica ed esiti degli studi.

Schemi settimanali, quindicinali o mensili possono aumentare efficacemente la 25(OH)D e possono essere utili quando l'aderenza quotidiana è problematica oppure quando esiste un protocollo terapeutico specifico. Non sono però automaticamente equivalenti sul piano biologico a una dose giornaliera con la stessa quantità cumulativa. Quanto maggiore è la dose concentrata in una singola somministrazione, tanto maggiore diventa la differenza tra picco farmacologico e disponibilità regolare del pro-ormone.

La cautela è maggiore con i grandi boli. Meta-analisi di studi randomizzati non hanno dimostrato un vantaggio dei regimi intermittenti o delle singole dosi elevate nella prevenzione di cadute e fratture; in alcuni sottogruppi è emerso anche un possibile aumento del rischio di caduta. Il problema riguarda soprattutto i regimi molto concentrati e non permette di concludere che qualunque somministrazione non quotidiana sia dannosa. Nella persona anziana, nella postmenopausa, nell'osteoporosi e nei soggetti a rischio di caduta, la scelta di un grande bolo richiede quindi una motivazione clinica specifica e non dovrebbe dipendere soltanto dalla comodità prescrittiva.

Schema	Profilo generale	Lettura pratica
Quotidiano	Dose più piccola e ripetuta; disponibilità più regolare del pro-ormone	In adulti ≥ 50 anni con indicazione al trattamento è lo schema preferito dalle linee guida 2024, quando praticabile

Settimanale	Intermittenza moderata; picchi maggiori rispetto al quotidiano	Può essere utile per aderenza o protocolli specifici; non è dimostrato che sia superiore al quotidiano
Ogni 15-30 giorni	Dose cumulativa più concentrata; oscillazioni più ampie	Può correggere la 25(OH)D ma non rappresenta in generale la prima scelta rispetto al quotidiano negli adulti ≥ 50 anni quando la somministrazione giornaliera è fattibile
Grande bolo / dose singola molto elevata	Picco farmacologico marcato	Richiede prudenza, soprattutto negli anziani e nei soggetti a rischio di caduta; non ha dimostrato un vantaggio generale su cadute o fratture

Apporti di riferimento e limite superiore

Per adulti sani i riferimenti IOM (Institute of Medicine, oggi National Academy of Medicine, organismo statunitense di riferimento) utilizzati anche dalla linea guida Endocrine Society indicano 600 UI al giorno fino a 70 anni e 800 UI oltre i 70 anni. In Europa l'EFSA (European Food Safety Authority, Autorità europea per la sicurezza alimentare) mantiene per gli adulti un UL (Tolerable Upper Intake Level, limite superiore tollerabile di assunzione) di 100 microgrammi al giorno, equivalenti a 4.000 UI, per l'assunzione cronica da tutte le fonti. L'UL non impedisce l'uso clinico temporaneo di dosi superiori quando esiste un'indicazione e un monitoraggio adeguato.

La tossicità da vitamina D si manifesta principalmente attraverso ipercalcemia e ipercalciuria. Valori di 25(OH)D molto elevati, spesso superiori a 150 ng/mL nei casi di tossicità, devono essere interpretati insieme a calcio, funzione renale, sintomi e assunzione reale.

In sintesi

Forma chimica, veicolo, dose e frequenza concorrono alla strategia di supplementazione. D3, D2, calcifediolo e calcitriolo differiscono per potenza, cinetica e rischio; oli, polveri, micelle, nanoemulsioni, liposomi e spray possono modificare l'assorbimento. Quando il trattamento è indicato negli adulti di almeno 50 anni, le evidenze disponibili favoriscono in genere dosi quotidiane più contenute rispetto a dosi intermittenti elevate. Gli schemi settimanali, quindicinali o mensili possono rispondere a esigenze specifiche, mentre i grandi boli non dovrebbero essere scelti soltanto per comodità.

PARTE III - VITAMINA K: COAGULAZIONE, OSSO E CALCIFICAZIONE

Capitolo 12 - K1, MK-4, MK-7 e gli altri menaquinoni

Una famiglia di naftochinoni

Vitamina K è il nome di una famiglia di composti che condividono l'anello 2-metil-1,4-naftochinonico. K1 indica il fillochinone, principale forma alimentare presente soprattutto nelle verdure a foglia verde; K2 indica invece la famiglia dei menaquinoni. Le sigle MK-4, MK-7, MK-8 e MK-9 identificano rispettivamente menaquinone-4, menaquinone-7, menaquinone-8 e menaquinone-9, forme che differiscono per lunghezza della catena laterale e farmacocinetica.

MK-4 presenta una particolarità: l'organismo può produrla a partire da altre forme della vitamina K. MK-7 deriva in misura rilevante dagli alimenti fermentati e possiede un'emivita più lunga rispetto a K1 e MK-4, caratteristica che consente concentrazioni circolanti più stabili con quantità relativamente piccole.

Microbiota intestinale e produzione batterica dei menaquinoni

Una quota dei menaquinoni della vitamina K2 è di origine batterica. Il microbiota intestinale umano contiene specie capaci di sintetizzare forme differenti di K2 e il profilo dei menaquinoni varia con la composizione microbica, il tratto intestinale e il ceppo considerato. La produzione batterica non deve quindi essere immaginata come una singola sorgente uniforme.

Fra gli esempi meglio descritti, *Escherichia coli*, specie che comprende ceppi commensali e ceppi patogeni, produce soprattutto menaquinone-8 (MK-8); *Veillonella* spp. è associata soprattutto a MK-7; *Eubacterium lentum* a MK-6; diverse specie di *Bacteroides* producono soprattutto MK-10 e MK-11. Queste associazioni descrivono tendenze metaboliche di specie o gruppi batterici e non implicano una produzione identica in ogni ceppo.

Il contributo nutrizionale reale di questa produzione endogena rimane difficile da quantificare. Quantità rilevanti di menaquinoni a catena lunga sono presenti nell'intestino crasso, dove l'assorbimento è meno favorevole rispetto al tenue; la produzione più prossimale, compresa quella ileale, potrebbe contribuire maggiormente allo stato vitaminico. Le fonti istituzionali considerano plausibile che i menaquinoni batterici coprano almeno una parte del fabbisogno ma non consentono di calcolare una quota individuale precisa.

Il legame fra vitamina K e microbiota ha anche conseguenze cliniche. Terapie antibiotiche prolungate possono ridurre i batteri produttori di vitamina K e diminuirne la disponibilità, soprattutto quando l'apporto alimentare è scarso; alcune cefalosporine possono inoltre interferire direttamente con il metabolismo della vitamina K. Questo quadro non giustifica una

supplementazione automatica dopo ogni antibiotico. Dieta, durata della terapia, malassorbimento, farmaci concomitanti e rischio emorragico devono essere valutati insieme.

Batterio / gruppo		Menaquinone associato	Nota
Escherichia coli		MK-8	Esempio rilevante di produzione batterica di K2; specie con ceppi commensali e ceppi patogeni
Veillonella spp.		MK-7	Produzione descritta nel microbiota intestinale
Eubacterium lentum		MK-6	Profilo batterico descritto nella letteratura sul microbiota
Bacteroides spp.		MK-10 e MK-11	Menaquinoni a catena lunga; quantità e profilo dipendono da specie e ceppo
Forma	Fonte principale	Farmacocinetica/nota	Ruolo pratico
K1 fillochinone	Verdure verdi e oli vegetali	Forma alimentare dominante; assorbimento dipende dal pasto	Contribuisce soprattutto allo stato complessivo della vitamina K e alla coagulazione
MK-4	Tessuti animali; conversione endogena	Emivita relativamente breve; usata anche a dosi farmacologiche in alcuni Paesi	Biologia tissutale e ricerca su osso
MK-7	Natto e altri fermentati; integratori	Emivita lunga e buona persistenza circolante	Supplementazione nutrizionale e studi su osteocalcina/MGP (Matrix Gla Protein, proteina vitamina K-dipendente anti-calcificante)
MK-8/MK-9	Alimenti fermentati e microbiota	Catene più lunghe; meno studiate in clinica	Contributo alimentare e ricerca

Il ciclo della vitamina K e la gamma-carbossilazione

La forma ridotta della vitamina K agisce come cofattore della gamma-glutamyl carbossilasi. L'enzima aggiunge un gruppo carbossilico a specifici residui di glutammato delle proteine vitamina K-dipendenti, permettendo loro di legare calcio e diventare funzionali. Durante la reazione la vitamina K viene ossidata e successivamente riciclata.

Warfarin, farmaco anticoagulante antagonista della vitamina K, e farmaci analoghi interferiscono con il riciclo attraverso VKOR (Vitamin K Epoxide Reductase, enzima che rigenera la vitamina K ridotta). L'effetto anticoagulante deriva proprio dalla minore carbossilazione dei fattori della coagulazione; per questo variazioni improvvise dell'apporto di vitamina K possono modificare l'intensità dell'anticoagulazione.

Coagulazione: fattori e proteine vitamina K-dipendenti

La vitamina K è indispensabile per la gamma-carbossilazione di diverse proteine della coagulazione. I principali fattori procoagulanti vitamina K-dipendenti sono il fattore II, cioè la protrombina, e i fattori VII, IX e X. Lo stesso sistema rende funzionali anche proteine regolatrici con azione anticoagulante, soprattutto proteina C e proteina S, oltre alla proteina Z. La vitamina K non agisce quindi come un semplice “interruttore della coagulazione”: sostiene contemporaneamente componenti procoagulanti e sistemi di controllo che mantengono l’emostasi entro limiti fisiologici.

Proteina / fattore	Natura	Funzione essenziale
Fattore II (protrombina)	Fattore della coagulazione vitamina K-dipendente	Precursore della trombina; parte centrale della formazione del coagulo.
Fattore VII	Fattore della coagulazione vitamina K-dipendente	Partecipa all’avvio della via estrinseca della coagulazione.
Fattore IX	Fattore della coagulazione vitamina K-dipendente	Partecipa alla via intrinseca e alla generazione di trombina.
Fattore X	Fattore della coagulazione vitamina K-dipendente	Convergenza delle vie della coagulazione; promuove la formazione di trombina.
Proteina C	Proteina anticoagulante vitamina K-dipendente	Limita la coagulazione inattivando, una volta attivata, specifici cofattori procoagulanti.
Proteina S	Cofattore anticoagulante vitamina K-dipendente	Sostiene l’azione della proteina C attivata.
Proteina Z	Proteina regolatrice vitamina K-dipendente	Partecipa al controllo della coagulazione, in particolare della via del fattore X.

Il neonato e il rischio di emorragia da carenza

Il neonato rappresenta una situazione fisiologicamente particolare. Il trasferimento placentare della vitamina K è limitato, le riserve alla nascita sono piccole, il latte materno ne contiene quantità relativamente basse e il microbiota intestinale produttore di menaquinoni non è ancora pienamente stabilizzato. Questi elementi spiegano il rischio di VKDB (Vitamin K Deficiency Bleeding, emorragia da carenza di vitamina K del neonato), condizione che può comparire precocemente oppure nelle settimane successive alla nascita e che, nelle forme tardive, può comprendere emorragie intracraniche. La profilassi neonatale con vitamina K1 nasce da questa vulnerabilità biologica e non da un fabbisogno semplicemente proporzionale a quello dell’adulto.

Vitamina K3 o menadione: una denominazione da non confondere con K1 e K2

La vitamina K3, o menadione, è un composto sintetico e non deve essere presentata come una normale alternativa nutrizionale a K1 e K2. Il menadione è stato impiegato storicamente e può essere utilizzato in alcuni mangimi animali; non viene però impiegato nei comuni integratori alimentari per uso umano, poiché studi sperimentali hanno documentato potenziale tossicità, compreso danno epatico. Nel linguaggio nutrizionale del volume conviene quindi mantenere distinta la famiglia fisiologica K1/K2 dalla K3 sintetica.

In sintesi

K1 e K2 appartengono allo stesso sistema biochimico, senza essere forme perfettamente intercambiabili. L'interesse nutraceutico per MK-7 dipende soprattutto dalla lunga emivita; il nucleo fisiologico resta la gamma-carbossilazione delle proteine bersaglio. La stessa reazione rende funzionali i fattori procoagulanti II, VII, IX e X e proteine regolatrici come C, S e Z. Una parte dei menaquinoni deriva dal microbiota intestinale, mentre nel neonato le riserve limitate e la bassa disponibilità spiegano il rischio di VKDB. La K3, o menadione, è una forma sintetica distinta e non va confusa con le forme nutrizionali K1 e K2.

Capitolo 13 - Osteocalcina, MGP e il tema delle placche

Osteocalcina e osso

L'osteocalcina è prodotta dagli osteoblasti e necessita della vitamina K per essere carbossilata. La carbossilazione aumenta la capacità della proteina di interagire con i minerali della matrice ossea; per questo lo stato della vitamina K viene studiato anche in relazione alla qualità dell'osso e al rimodellamento.

La traduzione clinica è meno lineare. Alcuni studi con MK-7 (menaquinone-7, forma della vitamina K2 a lunga emivita) nelle donne in postmenopausa hanno rilevato una minore perdita di determinati parametri ossei, mentre altri RCT (Randomized Controlled Trial, studi clinici randomizzati controllati) non hanno osservato differenze nella BMD (Bone Mineral Density, densità minerale ossea) nonostante un netto miglioramento dei biomarcatori di carbossilazione.

MGP: un freno locale alla calcificazione

MGP (Matrix Gla Protein) è una proteina vitamina K-dipendente presente nella parete vascolare e in altri tessuti. Quando è adeguatamente carbossilata contribuisce a frenare la deposizione minerale ectopica. La dp-ucMGP (dephosphorylated-uncarboxylated MGP, forma de-fosforilata e non carbossilata della proteina) viene utilizzata nella ricerca come biomarcatore di uno stato funzionale sfavorevole della vitamina K.

In numerosi studi MK-7 riduce in modo affidabile dp-ucMGP. Il dato dimostra l'attivazione del sistema di carbossilazione ma non prova la regressione di una placca aterosclerotica, struttura

nella quale lipidi, cellule infiammatorie, matrice fibrosa e calcio sono presenti in proporzioni variabili.

K2 “scioglie” le placche? La risposta corretta

La letteratura richiede una risposta più precisa dello slogan «K2 scioglie le placche». K2 indica la famiglia dei menaquinoni della vitamina K. Meta-analisi di studi randomizzati hanno segnalato un possibile rallentamento della progressione della calcificazione coronarica insieme a una riduzione consistente di dp-ucMGP. Altre analisi, soprattutto nella malattia renale cronica, non hanno invece mostrato una riduzione significativa dei punteggi radiologici di calcificazione.

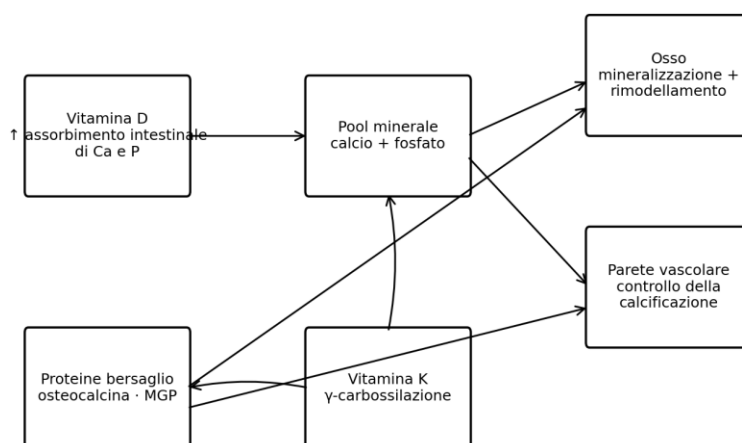
Le evidenze consentono quindi di affermare che la vitamina K, compresa K2, attiva un importante sistema anti-calcificante e potrebbe rallentare alcuni processi di calcificazione in sottogruppi selezionati. Non consentono di presentare come dimostrata la rimozione o la regressione delle placche aterosclerotiche da parte di MK-7. Per dimostrare una vera regressione servirebbero studi di imaging progettati a questo scopo e risultati replicati.

In sintesi

K2-MK7 possiede una base biologica solida nel metabolismo di osteocalcina e MGP. La riduzione di dp-ucMGP è ben documentata; i risultati sulla progressione della calcificazione rimangono promettenti ma non uniformi. La regressione delle placche non è stata dimostrata.

Capitolo 14 - Asse vitamina D-vitamina K: cooperazione e limiti dello slogan “porta il calcio nell’osso”

Asse vitamina D - vitamina K: cooperazione, non “smistamento” meccanico del calcio



La vitamina D aumenta la disponibilità minerale; la vitamina K rende funzionali proteine che partecipano alla mineralizzazione ossea e al controllo della calcificazione ectopica.

Vitamina D e vitamina K agiscono su passaggi diversi dello stesso sistema minerale.

Che cosa fa realmente la vitamina D

La vitamina D aumenta l'efficienza dell'assorbimento intestinale di calcio e fosfato e partecipa al controllo endocrino della calcemia. Questa azione rende i minerali disponibili sia per lo scheletro sia per numerose funzioni cellulari.

Non esiste però un meccanismo con cui la vitamina D «spinga» il calcio direttamente nell'osso. Il destino del calcio dipende dal turnover, dall'attività di osteoblasti e osteoclasti, dal carico meccanico, dagli ormoni sessuali, dal PTH (paratormone, ormone peptidico delle paratiroidi), dal fosfato, dal magnesio, dalla funzione renale e dalle proteine della matrice.

Che cosa aggiunge la vitamina K

La vitamina K permette la carbossilazione di osteocalcina e MGP (Matrix Gla Protein, proteina vitamina K-dipendente con funzione anti-calcificante). L'osteocalcina opera nel compartimento osseo, mentre MGP contribuisce a limitare la calcificazione ectopica. La complementarità rende ragionevole considerare anche lo stato della vitamina K quando aumenta in modo significativo la disponibilità di vitamina D e calcio, soprattutto in soggetti con rischio osseo o vascolare.

La complementarità fisiologica fra D e K non rende universale la necessità di supplementarle insieme. Verdure e alimenti fermentati possono fornire vitamina K e l'opportunità di integrare dipende dal quadro complessivo. In presenza di antagonisti della vitamina K, l'autogestione di supplementi K2 (menaquinoni, famiglia di forme della vitamina K) diventa inappropriata.

D + K dopo la menopausa

La postmenopausa è uno dei contesti nei quali il ragionamento integrato acquista maggior peso. Il calo estrogenico accelera il turnover osseo; la vitamina D sostiene la disponibilità minerale; la vitamina K mantiene funzionali proteine della matrice e sistemi anti-calcificanti; l'esercizio contro resistenza e a impatto fornisce il segnale meccanico necessario allo scheletro.

Ridurre la strategia a «D + K2» sarebbe quindi limitante. Dosi, dieta, calcio totale, magnesio, proteine, forza muscolare, rischio di caduta, farmaci e densità ossea concorrono insieme alla prevenzione.

Dosi medio-alte di vitamina D: perché il rapporto con K2-MK-7 merita attenzione

Quando l'apporto di vitamina D aumenta, cresce l'efficienza dell'assorbimento intestinale di calcio e fosfato e aumenta la disponibilità minerale. Nello stesso sistema operano proteine vitamina K-dipendenti come osteocalcina e MGP. La forma MK-7 (menaquinone-7, forma della vitamina K2 a lunga emivita) viene spesso studiata in questo contesto perché sostiene la carbossilazione delle proteine bersaglio. La vitamina D e la vitamina K agiscono quindi in passaggi complementari: la prima sostiene la disponibilità minerale e il segnale endocrino; la seconda rende operative proteine che partecipano sia alla mineralizzazione ossea sia al controllo della calcificazione ectopica.

Il rapporto D-K assume particolare interesse quando la vitamina D viene impiegata a dosi medio-alte, quando l'apporto di calcio è elevato e nella postmenopausa, fase caratterizzata da un turnover osseo più rapido. Il razionale biologico non permette però di ricavare una dose di MK-7 proporzionale alle UI di vitamina D. La K2 non neutralizza una dose eccessiva di D e non previene da sola ipercalcemia, ipercalciuria o nefrolitiasi.

Esiste un rapporto tra UI di vitamina D e microgrammi di MK-7?

Non esiste oggi un rapporto posologico validato del tipo «1.000 UI di vitamina D = X microgrammi di MK-7». UI significa unità internazionali di attività biologica. Gli studi clinici hanno impiegato combinazioni molto diverse. Nella revisione del 2024 dedicata alle donne in postmenopausa, le dosi di vitamina D utilizzate negli RCT (Randomized Controlled Trial, studi clinici randomizzati controllati) variavano da 50 a 4.500 UI al giorno, mentre gli studi con MK-7 impiegavano circa 61-375 microgrammi al giorno. Questa eterogeneità permette di individuare intervalli studiati ma non una proporzione matematica tra le due vitamine.

La tabella seguente serve quindi a orientare la lettura delle dosi e delle associazioni studiate. Non rappresenta uno schema prescrittivo. La dose di vitamina D deve essere scelta in base a indicazione clinica, stato della 25(OH)D (25-idrossivitamina D, biomarcatore dello stato vitaminico), esposizione solare, età, composizione corporea, funzione renale e rischio osseo; la scelta della K2 richiede una valutazione separata dello stato nutrizionale, del rischio osseo e vascolare e soprattutto dell'eventuale uso di antagonisti della vitamina K.

Vitamina D3 (colecalficferolo)	Equivalenza	MK-7: dati utili dalla letteratura	Interpretazione pratica
400 UI/die	10 µg = 0,010 mg	In alcuni RCT (studi clinici randomizzati controllati) combinati sono stati usati 90 µg/die di MK-7 insieme a calcio.	Combinazione studiata; non definisce un rapporto universale D:K2.
800-1.000 UI/die	20-25 µg = 0,020-0,025 mg	Gli RCT (studi clinici randomizzati controllati) in postmenopausa collocano spesso MK-7 nell'ordine di circa 90-180 µg/die; i protocolli sono però diversi.	Fascia nutrizionale comune; la dose di MK-7 non si ricava dalle UI di D.

Vitamina D3 (colecalficferolo)	Equivalenza	MK-7: dati utili dalla letteratura	Interpretazione pratica
1.520 UI/die	38 µg = 0,038 mg	375 µg/die di MK-7 + 800 mg/die di calcio nel trial di Rønn et al.	Forte miglioramento della carbosilazione dell'osteocalcina; nessun beneficio significativo sulla BMD (densità minerale ossea) a 3 anni.
2.000 UI/die	50 µg = 0,050 mg	60 µg/die di K2 sono stati usati in uno studio multicomponente con melatonina e stronzio.	Il disegno multicomponente non permette di attribuire il risultato alla sola K2.
4.000 UI/die	100 µg = 0,100 mg	Non esiste una dose corrispondente validata di MK-7. La revisione del 2024 comprende RCT (studi clinici randomizzati controllati) fino a circa 4.500 UI/die di D con dosi di K molto variabili.	Non aumentare automaticamente MK-7 in proporzione alla D; valutare indicazione e monitoraggio.
>4.000 UI/die	>100 µg = >0,100 mg	Nessun rapporto D:MK-7 validato.	Dose terapeutica/alta: K2 non protegge dalla tossicità da D. Servono controllo di calcio, funzione renale e, secondo il quadro, PTH e calciuria.
10.000 UI/die	250 µg = 0,250 mg	Nessuna equivalenza scientifica con MK-7.	Non è una dose nutrizionale di routine. L'eventuale impiego appartiene a contesti clinici selezionati e monitorati.

Postmenopausa e osteoporosi: come leggere le dosi di MK-7

Nelle donne in postmenopausa gli studi con MK-7 forniscono indicazioni utili ma non uniformi. Knapen e collaboratori hanno utilizzato 180 microgrammi al giorno per tre anni e hanno osservato una riduzione della perdita di alcuni parametri ossei. Rønn e collaboratori hanno invece utilizzato 375 microgrammi al giorno insieme a 1.520 UI di vitamina D3 e 800 mg di calcio: la carbosilazione dell'osteocalcina è migliorata nettamente, mentre densità minerale ossea e microarchitettura non hanno mostrato un vantaggio significativo dopo tre anni.

I dati disponibili spiegano perché, nella supplementazione nutrizionale, venga spesso utilizzata una fascia di circa 90-180 microgrammi al giorno di MK-7 e perché quantità superiori siano state studiate in protocolli specifici. Non esiste però una base per trasformare 180 o 200 microgrammi in una dose obbligatoria da abbinare a 2.000 o 4.000 UI di vitamina D. Nella prevenzione e nel

trattamento dell'osteoporosi restano centrali anche calcio e magnesio complessivi, apporto proteico, esercizio contro resistenza e a impatto, terapia farmacologica quando indicata e prevenzione delle cadute.

Un punto deve rimanere netto: la K2-MK-7 può completare il ragionamento fisiologico sulla gestione del calcio ma non rappresenta un lasciapassare per usare dosi elevate di vitamina D. Quanto più la dose di D esce dall'intervallo nutrizionale, tanto più la sicurezza dipende dal monitoraggio del metabolismo calcio-fosforo e della funzione renale e non dall'aumento automatico della K2.

In sintesi

Vitamina D e vitamina K sono complementari perché intervengono in passaggi differenti del metabolismo minerale. La formula «D aumenta il calcio e K lo porta nell'osso» è utile soltanto come prima semplificazione di una rete endocrina, cellulare e meccanica molto più articolata. Nella postmenopausa e durante supplementazioni medio-alte di vitamina D, la valutazione della K2-MK-7 acquista un razionale specifico. Non esiste però un rapporto posologico validato fra UI di D e microgrammi di MK-7, e la K2 non sostituisce il monitoraggio richiesto dalle dosi elevate di vitamina D.

PARTE IV - VITAMINA A: RETINOIDI E CAROTENOIDI

Capitolo 15 - Retinolo, retinaldeide, acido retinoico e carotenoidi

Le forme attive

La vitamina A preformata comprende retinolo e retinil esteri. Il retinolo può essere ossidato a retinaldeide, indispensabile nel ciclo visivo, e successivamente ad acido retinoico, potente regolatore dell'espressione genica. I RAR (Retinoic Acid Receptors, recettori nucleari dell'acido retinoico) si associano a RXR (Retinoid X Receptor, recettore nucleare dei retinoidi) e influenzano differenziamento, sviluppo, immunità e integrità epiteliale.

I carotenoidi provitaminici, soprattutto beta-carotene, possono essere convertiti in retinaldeide attraverso BCMO1 (Beta-Carotene Oxygenase 1, enzima che scinde il beta-carotene). L'efficienza della conversione varia molto tra individui e dipende dalla matrice alimentare, dalla quota di grassi, dallo stato della vitamina A e da varianti genetiche. Il beta-carotene non corrisponde quindi a una quantità fissa di retinolo «vegetale».

Visione e tessuti epiteliali

Nella retina l'11-cis-retinale si lega all'opsina e forma la rodopsina, necessaria alla visione in condizioni di bassa luminosità. La vitamina A interviene inoltre nella differenziazione della congiuntiva, della cornea, dell'epitelio respiratorio, di quello intestinale e di altri tessuti.

Una carenza severa compromette la visione notturna e l'integrità epiteliale. All'estremo opposto, un eccesso di vitamina A preformata può accumularsi e diventare epatotossico e teratogeno (in grado di alterare il normale sviluppo embrionale e fetale).

Vitamina A e sistema immunitario

La vitamina A è essenziale anche per l'immunità. L'acido retinoico sostiene l'integrità delle barriere epiteliali e, soprattutto nell'intestino, orienta differenziazione e traffico dei linfociti. Le cellule dendritiche della mucosa possono produrre acido retinoico, che favorisce l'espressione dei recettori di homing intestinale, sostiene la produzione di immunoglobuline A (IgA, anticorpi fondamentali della difesa mucosale) e contribuisce all'equilibrio fra linfociti T regolatori (Treg) e linfociti T helper 17 (Th17). Questa rete partecipa sia alla protezione dai patogeni sia alla tolleranza immunologica della mucosa.

Il rapporto con la vitamina D diventa particolarmente interessante a livello nucleare. Il calcitriolo attiva VDR (Vitamin D Receptor, recettore nucleare della vitamina D), che forma un eterodimero con RXR. Questo complesso riconosce specifici VDRE (Vitamin D Response Elements, sequenze regolatorie del DNA) e può aumentare la trascrizione di geni dell'immunità innata. Tra i bersagli più rilevanti figurano CAMP (Cathelicidin Antimicrobial Peptide, gene che codifica la pro-catelicidina hCAP18 da cui deriva il peptide LL-37) e DEFB4 (Defensin Beta 4, gene che codifica la β -defensina umana 2, HBD-2). LL-37 e HBD-2 sono peptidi antimicrobici con attività diretta contro numerosi batteri e funghi e con azioni documentate anche in componenti della risposta antivirale.

Il rapporto fra vitamina A e vitamina D va descritto come dialogo molecolare, non come semplice associazione di due integratori. La vitamina D rappresenta il principale stimolo trascrizionale per CAMP e DEFB4 attraverso VDR; RXR appartiene alla rete recettoriale dei retinoidi e l'acido retinoico può modulare questo sistema in modo dipendente dal tessuto. In alcuni modelli l'acido retinoico aumenta l'espressione della catelicidina, mentre in altri contesti può ridurre specifiche beta-defensine. Questi dati sostengono la ricerca di un adeguato stato di entrambe le vitamine, non l'impiego di megadosi combinate.

In sintesi

La vitamina A comprende retinoidi e precursori con proprietà diverse. Retinolo, retinaldeide e acido retinoico non sono intercambiabili; il beta-carotene è un precursore a conversione variabile e non equivale perfettamente al retinolo. L'acido retinoico partecipa alla regolazione dell'immunità mucosale, della produzione di IgA e dell'equilibrio dei linfociti T. Attraverso il dialogo RXR-VDR, vitamina A e vitamina D convergono inoltre su sistemi dell'immunità innata che comprendono catelicidina LL-37 e beta-defensina HBD-2.

Capitolo 16 - Supplementazione di vitamina A: retinolo o beta-carotene?

Il vantaggio del beta-carotene e il suo limite

La conversione regolata del beta-carotene limita il rischio di ipervitaminosi A rispetto a un'assunzione elevata di retinolo preformato. Il vantaggio diventa particolarmente rilevante quando l'obiettivo è coprire un fabbisogno nutrizionale e non trattare una carenza specifica.

Il beta-carotene non è però innocuo in ogni popolazione. Nell'ATBC (Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study, grande studio clinico randomizzato di prevenzione oncologica) e nel CARET (Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial, studio clinico randomizzato), alte dosi assunte da fumatori si sono associate a un aumento del rischio di tumore polmonare, soprattutto nei soggetti con lunga esposizione al fumo o all'amianto. Per questo gli integratori ad alte dosi di beta-carotene non sono appropriati nei fumatori e negli ex fumatori ad alto rischio.

Retinolo, gravidanza e osso

La vitamina A preformata è necessaria ma può diventare teratogena a dosi elevate. In gravidanza e nel periodo preconcezionale le fonti supplementari di retinolo richiedono quindi un controllo particolarmente rigoroso.

Per la vitamina A preformata l'EFSA (European Food Safety Authority, Autorità europea per la sicurezza alimentare) mantiene negli adulti un UL (Tolerable Upper Intake Level, limite superiore tollerabile di assunzione) di 3.000 microgrammi RE (Retinol Equivalents, equivalenti di retinolo) al giorno. Documenti europei hanno inoltre richiamato l'attenzione sul possibile effetto sfavorevole di apporti elevati di retinolo sull'osso nelle donne in postmenopausa. Il dato rafforza la prudenza verso le megadosi croniche quando l'obiettivo è semplicemente integrare la dieta.

Scelta	Vantaggi	Criticità
Retinolo / retinil esteri	Corregge direttamente la disponibilità di vitamina A; utile quando serve una forma preformata	Accumulo, epatotossicità, teratogenicità; prudenza con dosi elevate e postmenopausa
Beta-carotene	Conversione regolata; minore rischio di ipervitaminosi A classica	Conversione individuale variabile; alte dosi controindicate nei fumatori e in alcune popolazioni ad alto rischio
Carotenoidi alimentari misti	Inseriti in una matrice con altri fitonutrienti	Non sempre sufficienti in malassorbimento o carenza conclamata

Vitamina A e vitamina D: il punto RXR

Il VDR (Vitamin D Receptor, recettore nucleare della vitamina D) utilizza RXR (Retinoid X Receptor, recettore nucleare dei retinoidi) come partner nucleare e anche i retinoidi segnalano attraverso recettori che dialogano con RXR. Questo collegamento non riguarda soltanto differenziamento e metabolismo: il complesso VDR-RXR partecipa alla trascrizione di geni dell'immunità innata, compresi CAMP (Cathelicidin Antimicrobial Peptide, gene della catelicidina) e DEFB4 (Defensin

Beta 4, gene della β -defensina umana 2), che portano rispettivamente alla produzione della catelicidina LL-37 e della β -defensina HBD-2. Carenza ed eccesso di vitamina A possono quindi modificare non solo le proprie vie biologiche ma anche il contesto nel quale altri recettori nucleari regolano la trascrizione.

Il collegamento biochimico invita alla proporzione, non alle megadosi combinate. Definire due vitamine «sinergiche» non basta a giustificare formulazioni contenenti quantità elevate di entrambe.

In sintesi

Nella supplementazione ordinaria la vitamina A preformata richiede più cautela dei carotenoidi, mentre il beta-carotene presenta una criticità specifica nei fumatori. Forma chimica, dose e caratteristiche della persona devono essere considerate insieme. Il ruolo immunitario della vitamina A e il dialogo con la vitamina D rafforzano il valore dell'equilibrio fisiologico, non forniscono un motivo per ricorrere a megadosi combinate.

PARTE V - VITAMINA E: UNA FAMIGLIA DI OTTO VITAMERI

Capitolo 17 - Tocoferoli e tocotrienoli

Otto forme, non una sola

La vitamina E naturale comprende quattro tocoferoli, alfa, beta, gamma e delta, e quattro tocotrienoli con le stesse quattro varianti dell'anello cromanolico. Tocoferoli e tocotrienoli differiscono soprattutto nella catena laterale, satura nei primi e insatura nei secondi.

L'alfa-tocoferolo è la forma riconosciuta per soddisfare il fabbisogno umano perché il fegato possiede una specifica alfa-tocopherol transfer protein che lo trattiene e lo reimmette nelle lipoproteine con maggiore efficienza. La preferenza fisiologica per alfa-tocoferolo non rende però privi di attività gamma-tocoferolo e tocotrienoli.

Antiossidante di membrana

La funzione classica della vitamina E consiste nell'interrompere la propagazione della perossidazione lipidica nelle membrane e nelle lipoproteine. Il radicale tocoferossile che si forma può essere rigenerato da altri sistemi riducenti, tra i quali la vitamina C in appropriati contesti redox. La protezione antiossidante nasce quindi da una rete di molecole e sistemi enzimatici, non dall'azione isolata di un solo composto.

Questa funzione collega direttamente la vitamina E ai volumi dedicati a membrana cellulare, mitocondri e stress ossidativo. Una membrana ricca di acidi grassi polinsaturi necessita di protezione; l'equilibrio redox non migliora però indefinitamente aumentando la dose di un singolo antiossidante.

Forma	Caratteristica	Osservazioni
Alfa-tocoferolo	Forma preferita dalla proteina di trasferimento epatica	Base dei fabbisogni nutrizionali e forma più usata negli integratori
Gamma-tocoferolo	Presente in molti oli e semi	Trattiene alcune specie reattive azotate; alte dosi isolate di alfa-tocoferolo possono ridurre i livelli circolanti
Delta-tocoferolo	Meno abbondante	Ricerca su proprietà antiossidanti e regolatorie
Tocotrienoli	Catena laterale insatura	Interesse per effetti biologici distinti; evidenze cliniche promettenti ma non sufficienti per sostituire i riferimenti basati su alfa-tocoferolo

Sistema nervoso, muscolo, retina e immunità

La funzione della vitamina E non si esaurisce nella formula “antiossidante di membrana”. La protezione dei lipidi polinsaturi assume un significato particolare nei tessuti nei quali integrità di membrana, conduzione nervosa e metabolismo ossidativo devono essere mantenuti per tempi molto lunghi. Sistema nervoso periferico, muscolo e retina sono quindi fra i compartimenti nei quali una carenza severa può diventare clinicamente evidente.

La vitamina E partecipa inoltre alla funzione immunitaria, alla segnalazione cellulare e alla regolazione di specifici processi enzimatici. Una carenza franca è rara nelle persone sane e deriva più spesso da malassorbimento cronico dei grassi oppure, molto più raramente, da difetti genetici che alterano il trasporto dell'alfa-tocoferolo. In questi contesti possono comparire neuropatia periferica, atassia, miopatia scheletrica, retinopatia e compromissione della risposta immunitaria. Queste manifestazioni mostrano perché il ruolo biologico della vitamina E non possa essere ridotto alla sola neutralizzazione dei radicali liberi.

In sintesi

La vitamina E non coincide con il solo alfa-tocoferolo. L'alfa-tocoferolo soddisfa il fabbisogno riconosciuto, mentre gamma-tocoferolo e tocotrienoli possiedono attività proprie che vanno considerate separatamente. La protezione delle membrane interessa anche sistema nervoso, muscolo e retina; la vitamina E partecipa inoltre alla funzione immunitaria e alla segnalazione cellulare. La carenza clinica è rara nella popolazione sana e diventa rilevante soprattutto nei malassorbimenti lipidici e in rare alterazioni genetiche del trasporto dell'alfa-tocoferolo.

Capitolo 18 - Supplementare vitamina E: quando “più antiossidante” non significa “più protezione”

Naturale e sintetica

L'alfa-tocoferolo naturale viene indicato come RRR-alfa-tocoferolo, dove RRR descrive la configurazione stereochimica naturale; la forma sintetica classica, all-rac-alfa-tocoferolo, è invece una miscela di stereoisomeri. Le due forme non possiedono la stessa attività biologica per unità di massa né la stessa corrispondenza con le vecchie unità internazionali.

Per leggere correttamente l'etichetta occorre quindi considerare milligrammi, forma chimica e presenza di miscele di tocoferoli o tocotrienoli. La sola dicitura «vitamina E 400 UI» non descrive in modo sufficiente il prodotto; UI indica l'unità internazionale di attività biologica.

Rischio emorragico e grandi dosi

Ad alte dosi la vitamina E può interferire con l'aggregazione piastrinica e con fattori vitamina K-dipendenti. La cautela aumenta in presenza di anticoagulanti o antiaggreganti. Negli Stati Uniti il Food and Nutrition Board fissa a 1.000 mg al giorno di alfa-tocoferolo supplementare un limite superiore molto elevato; l'EFSA (European Food Safety Authority, Autorità europea per la sicurezza alimentare) adotta per gli adulti un UL (Tolerable Upper Intake Level, limite superiore tollerabile di assunzione) più prudente di 300 mg al giorno.

Restare sotto un UL non garantisce un beneficio. Studi clinici con 400 UI al giorno di vitamina E sintetica non hanno dimostrato una prevenzione cardiovascolare generalizzabile e, nel SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial, studio clinico randomizzato di prevenzione oncologica), quella dose si è associata a un aumento del rischio di tumore prostatico. La pratica nutraceutica non può quindi ridurre il concetto di antiossidante alla logica della megadose.

Alfa-tocoferolo isolato e gamma-tocoferolo

Studi nell'uomo mostrano che dosi elevate di alfa-tocoferolo possono ridurre le concentrazioni di gamma-tocoferolo e delta-tocoferolo. Il dato non rende dannoso ogni integratore di alfa-tocoferolo ma indica che l'uso farmacologico di un singolo vitamero può alterare l'equilibrio della famiglia.

L'interesse per miscele di tocoferoli e tocotrienoli nasce anche dall'osservazione che un singolo vitamero ad alte dosi può modificare l'equilibrio della famiglia. I dati clinici sui tocotrienoli sono interessanti in ambito lipidico e infiammatorio ma restano eterogenei e non sostengono promesse di regressione dell'aterosclerosi.

In sintesi

La vitamina E mostra con chiarezza quanto la farmacologia della dose possa allontanarsi dalla fisiologia del nutriente. L'obiettivo non è saturare l'organismo con un singolo vitamero bensì sostenere la rete antiossidante senza alterarne l'equilibrio.



PARTE VI - LE QUATTRO VITAMINE COME RETE

Capitolo 19 - Interazioni A-D-E-K: recettori, membrane, calcio e coagulazione

A e D: dialogo nucleare

Vitamina A e vitamina D convergono sul sistema dei recettori nucleari attraverso RXR (Retinoid X Receptor, recettore nucleare dei retinoidi). L'acido retinoico regola la trascrizione tramite RAR (Retinoic Acid Receptor, recettore nucleare dell'acido retinoico) associato a RXR, mentre il calcitriolo utilizza VDR (Vitamin D Receptor, recettore nucleare della vitamina D) associato a RXR. Il punto di contatto contribuisce a spiegare perché entrambe influenzino differenziamento cellulare, immunità e sviluppo. Nel compartimento immunitario il segnale VDR-RXR può inoltre attivare CAMP (gene della catelicidina) e DEFB4 (gene della β -defensina umana 2), che portano alla produzione dei peptidi antimicrobici LL-37 e HBD-2.

La condivisione di una via molecolare non rende più sicure dosi eccessive di retinoidi né giustifica combinazioni indiscriminate con vitamina D. Il sistema funziona quando mantiene equilibrio tra forme, dosi e stato nutrizionale.

D e K: disponibilità minerale e proteine funzionali

La vitamina D aumenta la disponibilità di calcio e fosfato; la vitamina K rende funzionali proteine che interagiscono con i minerali. Il rapporto acquista particolare rilievo nell'osso, nella parete vascolare e nei periodi di elevato rimodellamento, come la postmenopausa.

Il calcio resta comunque parte di un sistema più ampio. Un integratore di D e K non corregge automaticamente una dieta povera di calcio e proteine e non sostituisce il carico meccanico necessario allo scheletro.

E e membrane

La vitamina E limita la propagazione della perossidazione nei lipidi di membrana e nelle lipoproteine. Proteggendo la struttura lipidica contribuisce anche a preservare l'ambiente nel quale recettori, canali e pompe mantengono i gradienti ionici. Il legame con la bioenergetica nasce da questa funzione strutturale, non da un ruolo della vitamina E come substrato energetico.

Vitamine A e K svolgono a loro volta funzioni di membrana o redox meno note; il loro impiego nutrizionale deve però rimanere ancorato alle funzioni dimostrate e alla forma effettivamente utilizzata.

Interazione	Meccanismo centrale	Implicazione pratica
A-D	RAR (recettore nucleare dell'acido retinoico)/VDR (recettore nucleare della vitamina D) condividono RXR (recettore X dei retinoidi) come partner nucleare	Evitare di interpretare la "sinergia" come giustificazione a megadosi
D-K	D aumenta la disponibilità minerale; K carbossila osteocalcina e MGP (Matrix Gla Protein, proteina anti-calcificante vitamina K-dipendente)	Valutare insieme osso, dieta, farmaci e rischio vascolare
D-Mg	Mg partecipa al metabolismo della vitamina D e alla funzione del PTH (paratormone, ormone paratiroideo)	Considerare il contesto minerale nelle risposte insufficienti o nei fattori di rischio
E-lipidi	Interruzione della perossidazione lipidica	Preferire fisiologia di rete a dosi farmacologiche isolate senza indicazione
A-E-K-D e bile	Assorbimento dipendente dalla digestione dei grassi	Nei malassorbimenti cercare deficit multipli, non uno solo

In sintesi

Le vitamine liposolubili si incontrano nei recettori nucleari, nel metabolismo minerale, nella protezione delle membrane e nei processi comuni di assorbimento. Il dialogo A-D raggiunge anche l'immunità innata attraverso VDR-RXR e i peptidi antimicrobici LL-37 e HBD-2. Questa rete richiede equilibrio e proporzione e non offre un razionale per l'uso automatico di complessi ad alte dosi.

Capitolo 20 - Alimentazione: fonti, matrice e biodisponibilità

Fonti alimentari principali

Nella tabella, D2 indica l'ergocalciferolo; K1 il fillochinone; K2 la famiglia dei menaquinoni; UV indica le radiazioni ultraviolette utilizzate, a esempio, per aumentare la vitamina D2 nei funghi.

Vitamina	Fonti rilevanti	Nota sulla matrice
D	Pesce grasso, uova, alimenti fortificati; funghi esposti a UV per D2	Le fonti naturali sono relativamente poche; la quota cutanea può essere dominante
K1	Cavoli, spinaci, bietole, verdure a foglia verde	Un pasto con una quota di grassi migliora l'assorbimento
K2	Natto, alcuni formaggi e fermentati, alimenti animali in quantità variabili	Contenuto molto variabile tra alimenti e processi di fermentazione
A preformata	Fegato, latticini, uova	Il fegato è molto ricco: quantità frequenti possono aumentare eccessivamente il retinolo
Carotenoidi	Carote, zucca, verdure verdi, frutta colorata	Cottura e grassi possono aumentare la biodisponibilità di alcuni carotenoidi

Vitamina	Fonti rilevanti	Nota sulla matrice
E	Frutta secca, semi, oli vegetali, germe di grano	La vitamina E segue i lipidi della matrice alimentare

La matrice conta

La biodisponibilità non coincide con il contenuto riportato nelle tabelle nutrizionali. Triturazione, cottura, presenza di lipidi, struttura della parete vegetale e composizione complessiva del pasto possono modificare la quota assorbita. I carotenoidi lo mostrano con chiarezza: rompere la matrice vegetale e associare una quota di grassi ne aumenta spesso l'assorbimento.

Una dieta varia riduce inoltre il rischio di sbilanciare la famiglia dei vitameri. Gli alimenti forniscono carotenoidi diversi, più tocoferoli, K1 e in alcuni casi menaquinoni; un integratore ad alte dosi può invece concentrare quasi esclusivamente una singola forma.

Quanto serve davvero: valori di riferimento e fabbisogno individuale

Parlare di «quantità giornaliera necessaria» richiede una distinzione. I valori di riferimento descrivono il fabbisogno di una popolazione sana e non rappresentano una dose ideale identica per ogni persona. Età, sesso, gravidanza, assorbimento, esposizione solare, farmaci, funzione epatica e renale e stato nutrizionale possono modificare il bisogno individuale. Per questo il valore di riferimento serve come base nutrizionale; la dose terapeutica appartiene invece alla clinica.

Per gli adulti sani l'EFSA (European Food Safety Authority, Autorità europea per la sicurezza alimentare) indica i valori riportati nella tabella seguente. Per la vitamina D l'AI (Adequate Intake, apporto adeguato) di 15 µg/die, equivalenti a 600 UI/die, è stato definito assumendo un'esposizione solare minima. I valori svizzeri dell'USAV (Ufficio federale della sicurezza alimentare e di veterinaria) sono costruiti sulla base delle evidenze più recenti e in numerosi casi si allineano ai riferimenti EFSA; il valore appropriato va comunque scelto per fascia di età e condizione fisiologica.

Vitamina	Riferimento EFSA per adulti sani	Tipo di valore	Lettura pratica
A	750 µg RE/die uomini; 650 µg RE/die donne	PRI (Population Reference Intake, assunzione di riferimento per la popolazione)	Il riferimento comprende vitamina A preformata e provitamina A espresse come equivalenti di retinolo; non giustifica un uso quotidiano elevato di fegato o retinolo supplementare.
D	15 µg/die = 600 UI/die	AI (apporto adeguato)	Valore costruito con esposizione solare minima. La quota cutanea può ridurre il fabbisogno alimentare ma varia molto con stagione, latitudine, fototipo ed età.
E	13 mg/die uomini; 11 mg/die donne come α-tocoferolo	AI (apporto adeguato)	Il fabbisogno è espresso come α-tocoferolo. Oli, semi e frutta secca possono coprirlo facilmente se consumati con regolarità.

Vitamina	Riferimento EFSA per adulti sani	Tipo di valore	Lettura pratica
K	70 µg/die	AI (apporto adeguato)	Riferimento complessivo per vitamina K. Il contenuto di K2 nei fermentati varia molto e il contributo del microbiota non può essere convertito in una quota giornaliera individuale certa.

Dalla tavola al fabbisogno: quanto apporta una porzione reale

Le quantità degli alimenti non sono costanti assolute: varietà, allevamento, stagione, fortificazione, conservazione e preparazione possono modificarle. La tabella usa porzioni e valori di composizione riportati nelle schede professionali del National Institutes of Health Office of Dietary Supplements e serve a dare un ordine di grandezza pratico. Le percentuali sono calcolate sui riferimenti EFSA per l'adulto; quando il riferimento differisce tra uomini e donne viene riportato un intervallo.

Vitamina	Alimento e porzione	Quantità indicativa	Quota del riferimento EFSA	Nota pratica
A	Fegato bovino cotto, circa 85 g	≈ 6.582 µg RAE	≈ 878–1.013%	Una sola porzione supera di molte volte il fabbisogno quotidiano. Non è un alimento da usare ogni giorno come semplice fonte di vitamina A.
A	Patata dolce cotta, 1 media/grande	≈ 1.403 µg RAE	≈ 187–216%	Fonte di provitamina A; la conversione in retinolo è regolata e varia tra individui.
A	Spinaci cotti, ½ tazza	≈ 573 µg RAE	≈ 76–88%	Cottura e presenza di grassi favoriscono la liberazione dei carotenoidi dalla matrice vegetale.
A	Carote crude, ½ tazza	≈ 459 µg RAE	≈ 61–71%	Grattugiare, frullare o cuocere moderatamente può aumentare la bioaccessibilità dei carotenoidi.
D	Trota iridea cotta, circa 85 g	≈ 16,2 µg = 645 UI	≈ 108%	Una delle poche fonti naturali capaci di coprire quasi interamente o superare l'AI giornaliero.
D	Salmone cotto, circa 85 g	≈ 14,2 µg = 570 UI	≈ 95%	Il contenuto varia con specie, alimentazione e allevamento.
D	Funghi bianchi esposti a UV, ½ tazza	≈ 9,2 µg = 366 UI	≈ 61%	La quota è soprattutto D2 e dipende dall'effettiva esposizione ai raggi UV.
D	Uovo, 1 grande	≈ 1,1 µg = 44 UI	≈ 7%	Contributo utile ma insufficiente da solo a coprire il fabbisogno.
E	Olio di germe di grano, 1 cucchiaino	≈ 20,3 mg α-tocoferolo	≈ 156–185%	Fonte molto concentrata; qualità e conservazione dell'olio sono decisive.
E	Semi di girasole, circa 28 g	≈ 7,4 mg	≈ 57–67%	Una piccola porzione contribuisce in modo sostanziale all'apporto giornaliero.
E	Mandorle, circa 28 g	≈ 6,8 mg	≈ 52–62%	Fonte pratica quotidiana insieme ad altri semi e frutta secca.

Vitamina	Alimento e porzione	Quantità indicativa	Quota del riferimento EFSA	Nota pratica
E	Olio di girasole, 1 cucchiaio	≈ 5,6 mg	≈ 43–51%	Il contenuto è elevato ma risente dell'ossidazione durante conservazione e riscaldamenti ripetuti.
K	Spinaci crudi, 1 tazza	≈ 145 µg K1	≈ 207%	Il contenuto è elevato ma la K1 vegetale è meno biodisponibile della forma libera; una quota di grassi nel pasto ne migliora l'assorbimento.
K	Cavolo riccio crudo, 1 tazza	≈ 113 µg K1	≈ 161%	Una normale porzione di verdura verde può coprire il riferimento giornaliero.
K	Broccoli cotti, ½ tazza	≈ 110 µg K1	≈ 157%	La cottura ammorbidisce la matrice; il pasto dovrebbe comprendere una quota lipidica.
K	Natto, circa 85 g	≈ 850 µg soprattutto MK-7	≈ 1.214%	Alimento fermentato eccezionalmente ricco; non rappresenta il contenuto medio dei formaggi o di altri fermentati.

Dal campo al piatto: perché il contenuto vitaminico reale può cambiare

Il contenuto vitaminico di un alimento non è una costante immutabile. Varietà genetica, resa produttiva, maturazione, luce, disponibilità idrica, alimentazione degli animali, trasformazione industriale, durata della conservazione e condizioni della distribuzione possono modificarlo. L'entità del cambiamento varia però secondo alimento, nutriente e filiera; non è quindi corretto descrivere tutti gli alimenti moderni come sistematicamente impoveriti.

Il tema dell'«impoverimento del terreno» richiede una distinzione importante per le vitamine liposolubili. Il terreno non trasferisce direttamente vitamina A, E o K alla pianta come avviene per un minerale: carotenoidi, tocoferoli e fillochinone vengono sintetizzati dal metabolismo vegetale. Fertilità del suolo, acqua, luce, stress ambientali e disponibilità minerale possono comunque modificare crescita e vie biosintetiche. Anche la selezione di varietà ad alta resa può produrre, per alcuni nutrienti, un effetto di diluizione. Gli studi storici sulle colture documentano riduzioni reali in alcuni casi, non una perdita uniforme di tutte le vitamine liposolubili.

Anche il momento della raccolta conta. Maturazione, stagione e intensità luminosa modificano l'accumulo dei carotenoidi; una raccolta anticipata può quindi consegnare al consumatore un prodotto con un profilo diverso rispetto allo stesso alimento maturato pienamente sulla pianta. La successiva catena di distribuzione aggiunge tempo, ossigeno, luce e variazioni termiche. I carotenoidi possono degradarsi durante senescenza, stoccaggio e trasformazione, anche se alcuni trattamenti termici aumentano contemporaneamente la loro bioaccessibilità rompendo la matrice vegetale.

Nei prodotti animali la composizione dipende in misura rilevante dall'alimentazione e dall'ambiente dell'animale. Studi sui bovini allevati al pascolo hanno rilevato concentrazioni maggiori di alfa-tocoferolo e beta-carotene in carne o latte rispetto a regimi con alta quota di

concentrati. Questa differenza non rende automaticamente povero ogni prodotto da allevamento intensivo, perché mangimi integrati e fortificazione possono modificare il risultato. Per la vitamina D contano anche esposizione agli UVB, stagione, stabulazione e contenuto vitaminico della razione; latte e altri prodotti animali possono quindi variare lungo l'anno e fra sistemi produttivi.

La trasformazione industriale può ridurre alcuni nutrienti oppure aumentarne deliberatamente altri. La raffinazione degli oli vegetali rimuove una quota di tocoferoli insieme ad altri composti minori, mentre la fortificazione può aumentare vitamina A o D. Per questo le categorie «industriale» e «naturale» non descrivono da sole la qualità vitaminica: la valutazione deve considerare il prodotto concreto, il processo utilizzato e la composizione finale.

Passaggio della filiera	Effetto possibile	Vitamine più coinvolte	Lettura corretta
Varietà genetica e alta resa	La selezione per resa e crescita può diluire alcuni nutrienti; l'effetto non è uniforme fra specie e nutrienti.	A precursori, E, K1 soprattutto in alimenti vegetali	Non usare un unico valore storico per descrivere tutti gli alimenti moderni.
Terreno, acqua, luce e clima	Agiscono indirettamente sulla fisiologia vegetale e sulle vie di sintesi; il terreno non fornisce direttamente queste vitamine.	Carotenoidi, E, K1	Il concetto di "suolo impoverito" è più diretto per i minerali che per le vitamine.
Maturazione e momento di raccolta	Il contenuto può aumentare o cambiare con maturità, stagione e luce.	Carotenoidi/provitamina A, E	Raccolta precoce e lunga post-maturazione possono modificare il profilo.
Allevamento, mangime e pascolo	Pascolo e foraggi verdi possono aumentare alfa-tocoferolo e beta-carotene; mangimi e supplementi possono modificare il profilo.	A precursori, E; anche D secondo razione e UVB	Conta la dieta dell'animale più dell'etichetta generica "intensivo/non intensivo".
Stabulazione ed esposizione UVB	Minore esposizione solare può ridurre la vitamina D in alcuni prodotti animali se la razione non compensa.	D	Stagione, razza e supplementazione del mangime possono modificare il risultato.
Raffinazione e trasformazione	La raffinazione degli oli può ridurre i tocoferoli; altri processi possono aumentare la bioaccessibilità dei carotenoidi.	E, carotenoidi	Perdita di contenuto e aumento di bioaccessibilità possono coesistere.
Conservazione e distribuzione	Tempo, luce, ossigeno e temperatura favoriscono degradazione o ossidazione.	Carotenoidi, E; in alcuni alimenti D	Una filiera lunga non determina sempre una perdita clinicamente rilevante ma aumenta le variabili.
Fortificazione	Aggiunta controllata di micronutrienti durante la produzione.	A, D soprattutto	Può rendere un alimento industriale più ricco della corrispondente versione non fortificata.

Cottura, conservazione e biodisponibilità: non conta soltanto quanto c'è nel cibo

Il contenuto analitico di una vitamina e la quantità che raggiunge i tessuti non coincidono. Nelle vitamine liposolubili la digestione dei grassi, la formazione delle micelle, la matrice del cibo e il metodo di preparazione possono modificare in modo sostanziale la quota effettivamente assorbita. Non esiste però una regola unica secondo cui il crudo sia sempre migliore o la cottura sia sempre sfavorevole.

Vitamina	Cottura e lavorazione	Conservazione	Modalità di consumo più razionale
A / carotenoidi	Una cottura moderata, la triturazione e la purea possono rompere la matrice vegetale e aumentare la bioaccessibilità del beta-carotene. Temperature elevate e prolungate possono favorire isomerizzazione e ossidazione.	Luce, ossigeno e tempi lunghi possono degradare i carotenoidi; tagliare i vegetali molto in anticipo aumenta la superficie esposta.	Verdure arancioni e verdi cotte o crude in alternanza, associate a una piccola quota di grassi. Il retinolo animale è già più direttamente disponibile e non richiede quantità elevate.
D	La ritenzione dipende dal cibo e dal metodo. Studi domestici mostrano perdite modeste in alcuni casi e più marcate in altri; non è corretto assumere una ritenzione del 100% dopo ogni cottura.	La vitamina D è relativamente stabile nella normale conservazione ma luce, ossigeno e processi industriali possono modificarne il contenuto; per i prodotti fortificati fa fede l'etichetta.	Pesce grasso cotto senza eccessi, uova e alimenti fortificati possono contribuire. La dieta da sola spesso non copre l'AI quando la sintesi cutanea è bassa.
E	La vitamina E è lipofila e sensibile all'ossidazione. Riscaldamenti ripetuti degli oli e frittture prolungate consumano la rete antiossidante del grasso.	Oli, semi e frutta secca vanno protetti da luce, calore e ossigeno. Contenitori ben chiusi e conservazione al buio aiutano a preservare tocoferoli e qualità lipidica.	Alternare frutta secca e semi e usare oli di buona qualità. Per una quota dell'olio è ragionevole privilegiare l'uso a crudo o aggiungerlo a fine cottura.
K1	La vitamina K1 è legata ai cloroplasti delle verdure. La struttura vegetale ne limita l'assorbimento; la preparazione del cibo può modificarne la liberazione.	Il contenuto varia con specie, maturazione e conservazione. Non è utile attribuire a ogni verdura una quantità fissa valida in ogni condizione.	Verdure verdi con olio o altri grassi nel pasto: la presenza di lipidi aumenta l'assorbimento della K1 rispetto alla stessa verdura consumata senza grassi.
K2	Il contenuto dipende soprattutto dal microrganismo e dal processo di fermentazione; una cottura o lavorazione diversa può cambiare il profilo finale.	I menaquinoni dei fermentati variano molto tra prodotti e l'etichetta raramente riporta il contenuto reale.	Usare i fermentati come parte della dieta senza trasformarli in una dose farmacologica implicita; durante terapia con antagonisti della vitamina K conta soprattutto la costanza dell'apporto.

Consumo pratico: come costruire l'apporto senza inseguire il singolo numero

Per la vitamina A una dieta con verdure verdi, arancioni e gialle consumate con regolarità può fornire ampie quantità di carotenoidi; fegato e altri alimenti molto ricchi di retinolo richiedono invece moderazione. Per la vitamina D il problema è opposto: le fonti naturali sono poche e, nei mesi con scarsa sintesi cutanea, anche una buona dieta può non raggiungere con facilità i 15 µg/die. La vitamina E si copre più facilmente con una combinazione quotidiana di frutta secca,

semi e oli vegetali ben conservati. La vitamina K1 è abbondante nelle verdure a foglia verde; la K2 è molto variabile nei fermentati e non può essere tradotta in una quota alimentare universale.

Il principio pratico resta quindi diverso per le quattro vitamine: per A ed E conta soprattutto la varietà e la qualità della matrice; per K conta anche la regolarità dell'apporto, soprattutto durante terapia con antagonisti della vitamina K; per D occorre integrare alimentazione, stagione, esposizione solare e stato ematico quando esiste un'indicazione clinica. Una porzione ricca non deve essere trasformata automaticamente in un obiettivo quotidiano: il fegato per la vitamina A e il natto per la K2 mostrano bene quanto un singolo alimento possa superare di molte volte il riferimento giornaliero.

Dal valore di riferimento al fabbisogno individuale: che cosa può significare “ideale”

Un singolo numero non può descrivere il fabbisogno di ogni persona. Il PRI (Population Reference Intake, livello di assunzione di riferimento per la popolazione) e l'AI (Adequate Intake, apporto adeguato) sono strumenti costruiti per soggetti sani; non rappresentano una soglia al di sotto della quale compare automaticamente una carenza né un obiettivo terapeutico universale. Per questo il volume distingue il riferimento nutrizionale, il rischio di insufficienza e il dosaggio clinico usato per correggere una carenza o gestire una condizione specifica.

La parola «ideale» è appropriata soltanto quando viene legata a un contesto. Per vitamina A, E e K non esiste una prova sufficiente per moltiplicare automaticamente il fabbisogno in presenza di stress, infiammazione o attività fisica. Per la vitamina D il quadro è più articolato perché esposizione solare, età, adiposità, malassorbimento, funzione epatica e renale e farmaci possono modificare nettamente la dose necessaria a ottenere lo stesso stato biologico. Le società scientifiche non adottano tutti gli stessi target e le raccomandazioni per la popolazione sana sono più conservative rispetto ai protocolli destinati a ipovitaminosi, osteomalacia o terapia dell'osteoporosi.

Vitamina	Riferimento di base nell'adulto sano	Quando il bisogno può cambiare	Fascia orientativa / interpretazione
A	EFSA: 650 µg RE/die nelle donne e 750 µg RE/die negli uomini.	Malassorbimento dei grassi, colestasi, insufficienza pancreatica, alcune chirurgie bariatriche e carenza documentata.	Non esiste una “dose da stress” validata. In presenza di rischio si corregge la causa e si personalizza l'apporto; aumentare il retinolo preformato senza indicazione aumenta il rischio di tossicità.
D	EFSA: AI 15 µg/die = 600 UI/die assumendo esposizione solare minima.	Bassa esposizione UVB, età avanzata, obesità, malassorbimento, osteoporosi, alcuni farmaci, malattie epatiche o renali.	Nella gestione italiana dell'ipovitaminosi o in candidati a farmaci attivi sull'osso, SIOMMMS propone spesso 800–2.000 UI/die; nelle carenze severe possono essere usati temporaneamente 3.000–10.000 UI/die per 1–2 mesi sotto controllo clinico. Questi valori non sono “ideali” per ogni adulto sano.

Vitamina	Riferimento di base nell'adulto sano	Quando il bisogno può cambiare	Fascia orientativa / interpretazione
E	EFSA: Al 11 mg/die nelle donne e 13 mg/die negli uomini come alfa-tocoferolo.	Malassorbimento lipidico e rare condizioni genetiche possono aumentare il rischio di deficit.	Non esiste un aumento standard per stress fisico o psichico. Le alte dosi antiossidanti non sono raccomandate di routine negli sportivi e possono interferire con alcuni adattamenti all'allenamento.
K	EFSA: Al 70 µg/die nell'adulto; i valori D-A-CH usati anche in Svizzera si collocano indicativamente intorno a 60–80 µg/die secondo sesso ed età.	Malassorbimento, antibiotici prolungati, colestasi, scarso apporto e terapia con antagonisti della vitamina K richiedono particolare attenzione.	Per MK-7, 90–180 µg/die sono quantità frequentemente studiate in postmenopausa e salute ossea ma non costituiscono il fabbisogno ufficiale di vitamina K né una dose obbligatoria da associare alla vitamina D.

Stress fisico, stress psichico e patologia: come cambiano davvero i bisogni

Lo stress, da solo, non moltiplica automaticamente il fabbisogno di vitamine liposolubili. Lo stress psichico può però modificare alimentazione, sonno, attività all'aperto e regolarità dei pasti e, attraverso questi cambiamenti, peggiorare lo stato vitaminico. Lo stress fisico intenso aumenta il turnover energetico e i segnali ossidativi ma una parte delle specie reattive prodotte dall'esercizio partecipa all'adattamento. L'impiego sistematico di alte dosi di vitamina E per «spegnere» lo stress ossidativo non rappresenta quindi una strategia fisiologica generale.

Negli sportivi il problema più frequente non è un fabbisogno genericamente raddoppiato bensì la combinazione fra allenamento indoor, scarsa esposizione solare, bassa disponibilità energetica, restrizioni alimentari e periodi di carico elevato. La vitamina D merita quindi attenzione quando esistono fattori di rischio o una carenza documentata. La vitamina A, la vitamina E e la vitamina K devono invece rimanere ancorate alla qualità della dieta e al quadro individuale, salvo indicazioni cliniche specifiche.

Condizione	Effetto probabile sul bisogno o sul rischio	Indicazione di massima
Stress psichico prolungato	Non esiste un incremento ufficiale specifico per A, D, E o K; dieta irregolare, minor esposizione alla luce e disturbi del sonno possono aumentare indirettamente il rischio di insufficienza.	Valutare dieta, stile di vita e fattori di rischio; evitare “dosi antistress” automatiche.
Allenamento intenso / alto volume	Può aumentare il rischio di insufficienza se coesistono dieta restrittiva, bassa disponibilità energetica o poca esposizione UVB.	Per D valutare esposizione e, quando indicato, 25(OH)D. Non usare alte dosi di E come routine per bloccare lo stress ossidativo dell'esercizio.
Obesità	La vitamina D tende a mostrare concentrazioni circolanti inferiori e una risposta alla stessa dose meno prevedibile.	La correzione di una carenza può richiedere una strategia individualizzata e monitoraggio; non applicare moltiplicatori fissi senza controllo.
Malassorbimento, colestasi, insufficienza pancreatica, chirurgia bariatrica	Aumenta il rischio per tutte le vitamine liposolubili.	Valutare A, D, E e K nel loro insieme; possono servire formulazioni più biodisponibili e dosi cliniche specifiche.

Condizione	Effetto probabile sul bisogno o sul rischio	Indicazione di massima
Postmenopausa / osteoporosi	Aumenta l'importanza del sistema D-K-calcio-magnesio e del carico meccanico.	Correggere ipovitaminosi D e garantire adeguato apporto di K; MK-7 può essere considerata nel contesto già discusso senza usare rapporti matematici fissi D:K2.
Malattia renale o epatica	Può modificare attivazione, trasporto o catabolismo della vitamina D e assorbimento delle liposolubili.	La scelta fra D3, calcifediolo o forme attive appartiene alla clinica; evitare equivalenze semplicistiche.
Infiammazione o malattia cronica	Può modificare consumo alimentare, assorbimento e biomarcatori; un valore ematico alterato non dimostra sempre un fabbisogno maggiore.	Correggere la carenza documentata e la causa sottostante; non trasformare l'associazione epidemiologica in megadosi.

In sintesi

La quota di vitamina realmente disponibile nasce dall'incontro fra alimento, filiera e persona. Varietà, maturazione, allevamento, trasformazione, conservazione e distribuzione possono modificare il contenuto; matrice alimentare e digestione ne condizionano la biodisponibilità. I valori EFSA offrono una base per la popolazione sana e non definiscono un ideale universale. Malassorbimento, età, esposizione solare, composizione corporea, patologie e farmaci possono spostare il fabbisogno. Anche lo stress fisico o psichico va interpretato nel contesto: un aumento dell'apporto trova giustificazione quando esiste un rischio concreto, una carenza documentata o una specifica indicazione clinica.

Capitolo 21 - Forme di supplementazione e sistemi di delivery: quando la formulazione conta

Forma chimica e forma galenica: due scelte da non confondere

Per ogni vitamina liposolubile occorre distinguere due decisioni. La prima riguarda la molecola: retinolo o beta-carotene; D3 (coleciferolo) o calcifediolo; RRR-alfa-tocoferolo, forma naturale della vitamina E, o all-rac-alfa-tocoferolo, forma sintetica; K1 (fillochinone), MK-4 (menaquinone-4) o MK-7 (menaquinone-7). La seconda riguarda il veicolo: olio, polvere, micelle, nanoemulsioni, liposomi, microcapsule o spray. Confondere questi piani rende difficile capire quale caratteristica del prodotto stia realmente modificando efficacia, stabilità o sicurezza.

Una tecnologia che aumenta la biodisponibilità è utile soprattutto quando l'assorbimento rappresenta il collo di bottiglia. In una persona che assorbe normalmente non è automaticamente superiore; nelle vitamine capaci di accumularsi può perfino restringere il margine di sicurezza se la dose non viene adeguata.

Vitamina A: retinolo, carotenoidi e veicolo

Gli integratori di vitamina A preformata impiegano spesso retinil palmitato o retinil acetato in veicolo oleoso, softgel o formulazioni secche. Il beta-carotene viene utilizzato come precursore

provitaminico oppure insieme ad altri carotenoidi. Le forme idrodispersibili o water-miscibile della vitamina A preformata possono aumentare l'assorbimento; proprio per questo non sono automaticamente più sicure, poiché una maggiore biodisponibilità del retinolo aumenta l'esposizione sistemica e richiede particolare cautela in gravidanza, epatopatie e uso cronico ad alte dosi.

Nel beta-carotene la matrice e il sistema di dispersione modificano l'assorbimento, mentre la conversione nei retinoidi attivi resta regolata e variabile. Le nanoemulsioni possono aumentare la biodisponibilità dei carotenoidi lipofili ma non modificano la controindicazione delle alte dosi di beta-carotene nei fumatori e nelle altre popolazioni ad alto rischio.

Vitamina E: forma naturale, sintetica, esteri e sistemi avanzati

La vitamina E richiede una lettura dell'etichetta su due livelli. RRR-alfa-tocoferolo identifica la forma naturale, mentre all-rac-alfa-tocoferolo indica la miscela sintetica con minore attività biologica per unità di massa. Gli esteri alfa-tocoferil acetato e succinato aumentano la stabilità durante la conservazione e vengono idrolizzati prima dell'assorbimento. Tocoferoli misti e tocotrienoli aggiungono ulteriori differenze che la semplice dicitura «vitamina E» non riesce a descrivere.

Nanoemulsioni, SEDDS (Self-Emulsifying Drug Delivery Systems, sistemi autoemulsionanti di somministrazione) e altre nanostrutture lipidiche vengono studiati per migliorare la dispersione di vitamina E e tocotrienoli. I risultati farmacocinetici sono promettenti, mentre l'evidenza sugli esiti clinici resta molto più limitata. Una migliore biodisponibilità non elimina inoltre i problemi legati alle alte dosi di alfa-tocoferolo e alle possibili interferenze con emostasi e altri vitameri.

Vitamina K: K1, MK-4, MK-7 e stabilità della formulazione

K1, MK-4 e MK-7 possono essere formulate in oli, softgel, capsule o polveri stabilizzate. Per MK-7 conta anche la geometria molecolare: i prodotti ricchi dell'isomero all-trans possiedono una maggiore attività biologica rispetto a formulazioni contenenti quote elevate di isomeri cis. Luce, ambiente chimico e contatto con alcuni minerali possono inoltre degradare MK-7; nei prodotti combinati la microincapsulazione può migliorare la stabilità.

Le formulazioni liposomiali o nano-dispersive della vitamina K sono tecnologicamente plausibili ma le prove cliniche comparative non consentono ancora di attribuire loro una superiorità generale. In chi assume antagonisti della vitamina K, l'interazione farmacologica viene prima del veicolo: nessuna tecnologia di delivery rende sicura l'autogestione di K1 o K2 durante terapia con warfarin, farmaco anticoagulante antagonista della vitamina K, o con farmaci analoghi.

Le principali tecnologie di somministrazione

Tecnologia	Vitamine	Vantaggio potenziale	Limite principale
Olio / gocce / softgel	A, D, E, K	Favorisce la solubilizzazione; tecnologia semplice e consolidata	Richiede una digestione lipidica sufficientemente efficiente; stabilità diversa tra molecole
Polvere secca / compressa	A, D, E, K	Dosaggio preciso, maneggevolezza e buona stabilità	Biodisponibilità molto dipendente da eccipienti e tecnologia di dispersione
Microincapsulazione	A, D, E, K	Protegge da ossigeno, luce e interazioni con altri ingredienti	Non implica necessariamente maggiore assorbimento; qualità tecnologica variabile
Micelle / nanoemulsioni / SEDDS (Self-Emulsifying Drug Delivery Systems, sistemi auto-emulsionanti di somministrazione)	Soprattutto D ed E; applicazioni anche A/K	Aumentano dispersione e bioaccessibilità di molecole lipofile	Qualità degli studi eterogenea; possibile aumento eccessivo dell'esposizione
Liposomi	A, D, E, K in prodotti selezionati	Veicolo fosfolipidico e potenziale facilitazione della dispersione	Evidenza clinica comparativa ancora limitata per molte vitamine
Spray orale / buccale	Soprattutto D; prodotti anche A/E/K	Comodità, aderenza e facilità nei problemi di deglutizione	Assorbimento trans-mucosale non sempre quantificato; parte può essere deglutita
Parenterale	Forme farmacologiche selezionate	Bypass dell'assorbimento intestinale	Uso medico; maggiore rischio di sovradosaggio e necessità di monitoraggio

Scelte specifiche per vitamina

Vitamina	Forme chimiche da distinguere	Veicoli principali	Punto di attenzione
A	Retinil palmitato/acetato; beta-carotene; carotenoidi misti	Olio/softgel; secco; idrodispersibile; nanoemulsione	Maggiore assorbimento del retinolo può aumentare tossicità; evitare alte dosi di beta-carotene nei fumatori
D	D3; D2; calcifediolo; calcitriolo farmacologico	Olio; polvere; micelle; nanoemulsioni; liposomi; spray	Distinguere molecola da veicolo; la superiorità farmacocinetica non equivale a beneficio clinico
E	RRR-alfa; all-rac-alfa; esteri; tocoferoli misti; tocotrienoli	Softgel; esteri stabilizzati; SEDDS/nanoemulsioni	Attività naturale/sintetica diversa; alte dosi possono aumentare rischio emorragico

Vitamina	Forme chimiche da distinguere	Veicoli principali	Punto di attenzione
K	K1; MK-4; MK-7 all-trans	Olio; softgel; polvere stabilizzata; microincapsulata	Interazione con antagonisti della vitamina K; qualità e stabilità di MK-7

Situazioni che aumentano la probabilità di bisogno

Ridotta esposizione solare, età avanzata, malassorbimento, chirurgia bariatrica, colestasi, insufficienza pancreatica, diete molto restrittive, alcune malattie renali o epatiche e specifici farmaci possono alterare lo stato delle vitamine liposolubili. Un fattore di rischio segnala la necessità di approfondire; non stabilisce quale vitamina sia carente né quale dose serva a correggerla.

La strategia più utile consiste nell'individuare il collo di bottiglia. Chi presenta malassorbimento dei grassi può rispondere male a una formulazione standard; chi ha una malattia renale può mostrare 25(OH)D (25-idrossivitamina D, biomarcatore dello stato vitaminico) accettabile e ridotta produzione di calcitriolo; chi assume warfarin può avere un normale fabbisogno di vitamina K ma deve mantenere stabile l'apporto.

Tabella pratica di prudenza

Condizione	Vitamina/e da considerare	Punto critico
Postmenopausa	D, K, A, calcio, Mg	Turnover osseo alto; evitare eccessi cronici di retinolo; integrare esercizio e proteine
Fumatore/ex fumatore ad alto rischio	A/carotenoidi	Evitare alte dosi supplementari di beta-carotene
Terapia con warfarin/acenocumarolo, farmaci anticoagulanti antagonisti della vitamina K	K	Mantenere apporto stabile e concordare qualunque supplemento
CKD (malattia renale cronica)	D/K/minerali	PTH (paratormone), fosfato, FGF23 (fibroblast growth factor 23, ormone fosfaturico) e calcitriolo cambiano; evitare autogestione di forme attive
Malassorbimento dei grassi	A, D, E, K	Possibili deficit multipli; servono forma e monitoraggio adeguati
Nefrolitiasi/ipercalcemia	D/calcio	Valutare calcemia, apporto di calcio, funzione renale e dosi
Anticoagulanti/antiaggreganti	E/K	Alte dosi di vitamina E possono aumentare il rischio emorragico
Gravidanza o programmazione	A, D	Evitare alte dosi di retinolo; vitamina D va inquadrata nel percorso ostetrico

Interazioni reciproche fra farmaci e vitamine liposolubili

L'interazione può procedere in entrambe le direzioni. Alcuni farmaci riducono assorbimento, disponibilità o metabolismo delle vitamine liposolubili; in altri casi una vitamina assunta come supplemento può modificare efficacia o sicurezza di una terapia. La rilevanza clinica dipende da dose, durata, stato nutrizionale, funzione epatica e renale e farmaci concomitanti.

Le associazioni seguenti rappresentano i rapporti meglio documentati o più utili nella pratica. Non implicano che l'interazione si manifesti in ogni persona; indicano piuttosto le situazioni nelle quali la terapia farmacologica e la supplementazione vitaminica devono essere lette insieme.

Farmaco o classe	Vitamina/e	Direzione e meccanismo principale	Implicazione pratica
Orlistat, farmaco antiobesità inibitore delle lipasi gastrointestinali	A, D, E, K	Farmaco → vitamine: riduce l'assorbimento dei grassi e può diminuire l'assorbimento delle vitamine liposolubili.	Valutare dieta, durata della terapia e stato vitaminico; quando serve un supplemento va coordinato con lo schema terapeutico.
Colestiramina e colestipolo, farmaci ipolipemizzanti sequestranti degli acidi biliari	A, D, E, K	Farmaci → vitamine: la riduzione degli acidi biliari disponibili nell'intestino può ridurre l'assorbimento delle vitamine liposolubili, soprattutto nel lungo periodo.	Nei trattamenti prolungati considerare il rischio di deficit multipli e il monitoraggio mirato.
Prednisone e altri glucocorticoidi sistemici, farmaci antinfiammatori e immunosoppressori	D, calcio	Farmaci → vitamina: possono ridurre l'assorbimento intestinale del calcio e alterare il metabolismo della vitamina D, contribuendo alla perdita ossea.	Nelle terapie prolungate integrare la valutazione di 25(OH)D (25-idrossivitamina D, biomarcatore dello stato vitaminico), calcio e rischio scheletrico.
Fenitoina, carbamazepina e fenobarbital, farmaci antiseizure con attività di induzione enzimatica	D	Farmaci → vitamina: possono accelerare il metabolismo della vitamina D e ridurre le concentrazioni dei suoi metaboliti, con possibili effetti su PTH (paratormone, ormone peptidico delle paratiroidi), osso e rischio di frattura.	Nel trattamento cronico considerare stato vitaminico D e salute ossea; il rischio non è identico per tutti i farmaci antiseizure.
Idroclorotiazide e altri diuretici tiazidici, farmaci antipertensivi che riducono la calciuria	D	Farmaco ↔ vitamina: il tiazidico riduce l'escrezione urinaria di calcio mentre la vitamina D aumenta l'assorbimento intestinale del calcio.	Con dosi elevate di vitamina D aumenta la prudenza per ipercalcemia, soprattutto in anziani, insufficienza renale o iperparatiroidismo.
Acitretina e bexarotene, farmaci retinoidi sistemici	A	Vitamina → farmaco: l'aggiunta di vitamina A preformata può aumentare l'esposizione retinoide e il rischio di ipervitaminosi A.	Evitare supplementi di retinolo non concordati durante terapia con retinoidi sistemici.

Farmaco o classe	Vitamina/e	Direzione e meccanismo principale	Implicazione pratica
Warfarin e acenocumarolo, farmaci anticoagulanti antagonisti della vitamina K	K	Vitamina $\leftrightarrow$ farmaco: variazioni dell'apporto di vitamina K modificano la risposta anticoagulante perché il farmaco blocca il riciclo della vitamina K.	Mantenere l'apporto di vitamina K il più possibile stabile; qualunque supplemento di K1 o K2 va concordato e monitorato.
Anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici	E	Vitamina $\rightarrow$ farmaci: dosi elevate di vitamina E possono inibire l'aggregazione piastrinica e interferire con fattori vitamina K-dipendenti.	Con dosi elevate di vitamina E aumenta il rischio emorragico; la cautela è maggiore se sono presenti più farmaci che modificano l'emostasi.
Antibiotici ad ampio spettro e alcune cefalosporine, farmaci antibatterici	K	Farmaci $\rightarrow$ vitamina: terapie prolungate possono ridurre i batteri intestinali produttori di menaquinoni; alcune cefalosporine possono interferire anche direttamente con il metabolismo della vitamina K.	Il rischio cresce con malnutrizione, malassorbimento, terapia prolungata e altri fattori emorragici; non serve una supplementazione automatica dopo ogni antibiotico.
Atorvastatina, lovastatina e simvastatina, farmaci ipolipemizzanti della classe delle statine	D	Interazione potenziale bidirezionale: alcune vie metaboliche sono condivise e alte dosi di vitamina D potrebbero modificare la risposta a determinate statine; la rilevanza clinica non è uniforme.	Non modificare automaticamente statina o vitamina D. Valutare la risposta lipidica e il contesto clinico se vengono impiegate dosi elevate di vitamina D.

Una distinzione evita un errore frequente. Apixaban, rivaroxaban ed edoxaban sono anticoagulanti orali diretti che inibiscono il fattore Xa; dabigatran è un anticoagulante orale diretto che inibisce la trombina. Questi farmaci non sono antagonisti della vitamina K; il problema della stabilità dell'apporto di K tipico di warfarin e acenocumarolo non si trasferisce automaticamente a tutta la terapia anticoagulante. Rimangono comunque possibili altre interazioni farmacologiche e il rischio emorragico può aumentare con dosi elevate di vitamina E.

In sintesi

La supplementazione ha senso quando risponde a un problema definito di apporto, sintesi, assorbimento o metabolismo. La scelta riguarda sia la molecola sia il veicolo. Olio, micelle, nanoemulsioni, liposomi, microcapsule e spray possono modificare stabilità e biodisponibilità; una tecnologia più sofisticata non garantisce però un vantaggio clinico. Se l'assorbimento è ridotto, aumentare la biodisponibilità può essere utile; se la vitamina tende ad accumularsi, lo stesso effetto può restringere il margine di sicurezza. La valutazione deve comprendere anche la terapia farmacologica, perché farmaci e vitamine possono modificarsi reciprocamente soprattutto nel sistema della coagulazione e nel metabolismo del calcio.

Capitolo 22 - Sicurezza: distinguere fabbisogno, UL e tossicità

Il significato dell'UL

L'UL (Tolerable Upper Intake Level, limite superiore tollerabile di assunzione) indica la quantità che la popolazione generale può assumere cronicamente con una bassa probabilità di effetti avversi. Non rappresenta una dose da raggiungere e non coincide con la soglia alla quale ogni individuo sviluppa tossicità.

Nel trattamento di una carenza può essere necessario superare temporaneamente un UL sotto controllo clinico. Una dose terapeutica usata per un periodo definito non diventa per questo una dose di mantenimento.

Nutriente	Riferimento europeo per adulti	Nota
Vitamina D	UL 100 µg/die = 4.000 UI/die	EFSA (Autorità europea per la sicurezza alimentare); l'uso clinico può differire sotto monitoraggio
Vitamina A preformata	UL 3.000 µg RE/die	Il limite non si applica allo stesso modo ai carotenoidi provitaminici; cautela particolare in gravidanza
Vitamina E	UL 300 mg/die	EFSA (Autorità europea per la sicurezza alimentare); dosi inferiori possono comunque essere inutili o problematiche in alcune condizioni
Vitamina K	UL non stabilito	Bassa tossicità nutrizionale; interazione farmacologica con antagonisti della vitamina K

Segnali di allarme con vitamina D

Nausea, vomito, poliuria, polidipsia, debolezza, disidratazione, confusione, nefrolitiasi e peggioramento della funzione renale possono accompagnare l'ipercalcemia. Se si sospetta un eccesso di vitamina D, la sola 25(OH)D (25-idrossivitamina D, biomarcatore dello stato vitaminico) non è sufficiente: occorre valutare almeno calcio e funzione renale e, secondo il quadro, PTH (paratormone, ormone peptidico delle paratiroidi) e calciuria.

La tossicità da vitamina D deriva quasi sempre da supplementi eccessivi, errori di formulazione o impiego inappropriato di forme attive. La normale esposizione solare non provoca intossicazione perché la cute limita l'accumulo attraverso vie di fotodegradazione.

Segnali di allarme con A ed E

La vitamina A preformata ad alte dosi può provocare cefalea, alterazioni cutanee, disturbi epatici e altri segni di ipervitaminosi; l'esposizione cronica richiede particolare prudenza in gravidanza e

nelle epatopatie. Con vitamina E ad alte dosi la principale preoccupazione riguarda invece il rischio emorragico e l'interazione con farmaci che modificano l'emostasi.

In sintesi

La sicurezza dipende dalla forma chimica, dalla dose, dalla durata e dal contesto individuale. L'UL rappresenta un riferimento di popolazione e non una dose ideale. Le forme attive o ad alta potenza richiedono un controllo ancora più preciso.

Capitolo 23 - Monitoraggio ragionato della supplementazione

Prima di iniziare

Il monitoraggio deve essere proporzionato al rischio. Una dose nutrizionale contenuta in un multivitaminico non richiede lo stesso controllo di un trattamento con calcifediolo ad alta potenza o con calcitriolo. Anamnesi, farmaci, funzione renale, storia di nefrolitiasi, malassorbimento e dosi già assunte definiscono il livello di sorveglianza necessario.

Quando esiste un'indicazione al dosaggio, la 25(OH)D (25-idrossivitamina D, biomarcatore dello stato vitaminico) rimane il riferimento per la vitamina D. Calcio, creatinina/eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate, stima della velocità di filtrazione glomerulare e quindi della funzione renale) e PTH (paratormone, ormone peptidico delle paratiroidi) diventano particolarmente importanti nei quadri minerali complessi; la calciuria aggiunge informazioni nei soggetti con ipercalciuria, calcolosi o trattamenti che aumentano il rischio.

Durante il trattamento

Con il colecalciferolo la 25(OH)D aumenta gradualmente, mentre con il calcifediolo la risposta è più rapida. Anche il momento del controllo deve quindi rispettare farmacocinetica e obiettivo clinico: un prelievo troppo precoce può fotografare una fase transitoria invece di uno stato stabilizzato.

Per la vitamina K non esiste un test di routine universalmente adottato nella pratica nutrizionale. La dp-ucMGP (forma de-fosforilata e non carbossilata della Matrix Gla Protein, biomarcatore di stato funzionale della vitamina K) e l'osteocalcina non carbossilata sono impiegate soprattutto nella ricerca e in contesti specialistici. I dosaggi plasmatici di vitamina A ed E possono essere utili in malassorbimento o sospetta carenza ma l'interpretazione risente del trasporto lipidico e dello stato infiammatorio.

Vitamine liposolubili in un programma personalizzato di medicina naturale e integrata

La supplementazione delle vitamine liposolubili acquista significato quando viene collocata dentro una strategia individuale e non trattata come un intervento isolato. In un programma personalizzato di medicina naturale o di medicina integrata, la decisione deve partire dal quadro

complessivo: alimentazione, esposizione solare, assorbimento intestinale, microbiota, funzione epatica e renale, stato endocrino, composizione corporea, attività fisica, sonno, stress, farmaci e obiettivi clinici. La stessa dose può correggere una carenza in una persona e risultare superflua o eccessiva in un'altra.

Nel lessico della collana, il «terreno biologico» indica l'insieme delle condizioni che modulano la risposta e la capacità di adattamento dell'organismo. Questo concetto non sostituisce una diagnosi e non autorizza a sospendere terapie necessarie. In medicina integrata, nutrizione, movimento, sonno, gestione dello stress, eventuali nutraceutici e terapia farmacologica vengono coordinati quando appropriato. Le vitamine A, D, E e K diventano così strumenti di un programma più ampio: la loro utilità dipende dalla correzione di un problema reale, dalla scelta della forma adatta, dalle interazioni reciproche e farmacologiche e da un monitoraggio proporzionato al rischio.

Questo approccio evita due errori opposti: attribuire a una singola vitamina un ruolo terapeutico autosufficiente oppure trascurarne il valore quando una carenza, un'insufficienza o un aumentato fabbisogno costituiscono realmente un limite biologico. La personalizzazione non consiste quindi nell'aumentare le dosi, bensì nel definire quale vitamina serva, in quale forma, in quale quantità, per quanto tempo e insieme a quali altri interventi.

Dimensione del programma	Perché modifica la decisione sulla supplementazione
Alimentazione e filiera	Definiscono l'apporto reale, le forme vitaminiche disponibili e la necessità di correggere prima di tutto la dieta quando possibile.
Esposizione solare	Modifica in modo sostanziale il contributo endogeno della vitamina D secondo stagione, latitudine, fototipo e superficie cutanea esposta.
Intestino, bile, pancreas e microbiota	Condizionano l'assorbimento delle vitamine liposolubili; il microbiota contribuisce inoltre alla produzione di alcuni menaquinoni, forme della vitamina K2.
Fegato e rene	Partecipano a deposito, trasformazione, attivazione e catabolismo; la vitamina D richiede una lettura particolarmente attenta della funzione epatica e renale.
Età, menopausa e stato endocrino	Cambiano il metabolismo osseo, la composizione corporea e il peso relativo di vitamina D, vitamina K, vitamina A, calcio, magnesio e stimolo meccanico.
Attività fisica, composizione corporea, sonno e stress	Modificano fabbisogni, distribuzione e adattamento fisiologico senza giustificare automaticamente megadosi vitaminiche.

Dimensione del programma	Perché modifica la decisione sulla supplementazione
Farmaci e altri nutraceutici	Possono ridurre assorbimento o metabolismo e possono essere influenzati dalle vitamine; anticoagulanti, retinoidi, antiepilettici e terapie che modificano calcio e rene richiedono particolare attenzione.
Biomarcatori e follow-up	Permettono di verificare se l'intervento corregge il problema previsto e di evitare sia insufficienza sia accumulo o interazioni indesiderate.

La sequenza operativa resta semplice: definire l'obiettivo, cercare le cause del possibile squilibrio, stimare apporto e stato biologico, correggere alimentazione e stile di vita, supplementare quando esiste un razionale e controllare la risposta. In questo modo la vitamina non diventa il centro del programma, bensì una componente coerente di una strategia personalizzata.

Obiettivo	Esami/valutazioni possibili	Nota interpretativa
Correzione vitamina D	25(OH)D, calcio, creatinina/eGFR (stima della velocità di filtrazione glomerulare); PTH (paratormone) se indicato	Il target dipende dal contesto e non da un numero universale
Rischio ipercalcemia	Calciuria 24 h o rapporto calcio/creatinina secondo indicazione	Integrare con dieta, storia di calcoli e farmaci
CKD (malattia renale cronica)/metabolismo minerale	calcio, fosfato, PTH (paratormone), ALP (fosfatasi alcalina, enzima/biomarcatore), 25(OH)D; altri marker secondo stadio	L'attivazione renale e FGF23 (fibroblast growth factor 23, ormone fosfaturico) modificano il quadro
Malassorbimento	A, D, E, INR (International Normalized Ratio, indice standardizzato della coagulazione)/protrombina o K secondo quadro, stato nutrizionale	Possibili deficit multipli
Terapia antagonista vitamina K	INR (International Normalized Ratio, indice standardizzato della coagulazione) e stabilità dell'apporto di K	Non modificare bruscamente dieta o supplementi

In sintesi

Il monitoraggio deve partire da una domanda clinica precisa. Una forma più potente o un quadro più complesso richiedono maggiore attenzione a calcio, funzione renale, PTH (paratormone, ormone peptidico delle paratiroidi), farmaci e capacità di assorbimento. La supplementazione delle vitamine liposolubili acquista pieno significato quando viene inserita in un programma personalizzato che integra alimentazione, stile di vita, stato endocrino, funzione degli organi, terapie in corso e obiettivi clinici, evitando di trattare A, D, E e K come molecole isolate.

Capitolo 24 - Interfaccia con gli altri volumi della collana

Endocrinologia e tiroide

La vitamina D condivide con gli ormoni classici una sequenza fatta di precursori, attivazione enzimatica, trasporto, recettori nucleari e meccanismi di feedback. Il rapporto con PTH (paratormone, ormone peptidico delle paratiroidi) e FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23, ormone fosforico prodotto soprattutto dagli osteociti) crea un ponte naturale fra endocrinologia e metabolismo minerale.

Nei disturbi tiroidei la vitamina D non viene proposta come terapia della disfunzione. Il suo stato può essere valutato come parte del contesto nutrizionale e immunometabolico quando il quadro clinico lo rende pertinente.

Menopausa e fenotipi

Dopo la menopausa il calo estrogenico, il cambiamento della composizione corporea e l'aumento del turnover osseo modificano il peso relativo di vitamina D, vitamina K, calcio, proteine ed esercizio. Il collegamento con i fenotipi corporei emerge anche dalla diversa distribuzione della vitamina D nel tessuto adiposo e dalla variabilità della risposta alla stessa dose.

Microbiota e barriera

Bile, digestione dei grassi e microbiota partecipano all'assorbimento delle vitamine liposolubili. Il VDR (Vitamin D Receptor, recettore nucleare della vitamina D) interviene inoltre nella fisiologia dell'epitelio intestinale e dell'ambiente immunitario mucosale. La vitamina K aggiunge un secondo collegamento: specifici batteri intestinali producono menaquinoni, tra cui MK-8 da *Escherichia coli* e altre forme da *Veillonella*, *Eubacterium* e *Bacteroides*. Il collegamento con il volume sul microbiota riguarda quindi assorbimento, barriera, segnale e biosintesi microbica, senza trasformare il microbiota in una fonte quantitativamente prevedibile di vitamina K2.

Bioenergetica, membrane e pompa Na/K

La vitamina E protegge i lipidi di membrana; vitamine D e A modulano l'espressione genica; il magnesio collega il metabolismo della vitamina D a numerose reazioni ATP-dipendenti, dove ATP indica l'adenosina trifosfato, principale molecola di trasferimento energetico cellulare. Nessuna di

queste vitamine è un combustibile mitocondriale ma tutte entrano nel sistema che permette alla cellula di conservare struttura, segnale e omeostasi.

Sistema nervoso e neurodegenerazione

Il VDR è espresso in neuroni e cellule gliali e il cervello possiede enzimi capaci di attivare localmente la vitamina D. Il collegamento con il volume sulla neurodegenerazione riguarda neurotrofismo, omeostasi del calcio, plasticità sinaptica, neuroinfiammazione e sistemi dopaminergici. Le associazioni epidemiologiche vanno però mantenute distinte dalle indicazioni terapeutiche, che richiedono prove di intervento specifiche.

Cicli biologici

La produzione cutanea di vitamina D dipende dalla luce e dalla stagione, mentre il segnale vitaminico D interagisce con reti molecolari legate ai ritmi biologici. I dati emergenti su ROR (Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptors, famiglia di recettori nucleari) e REV-ERB (famiglia di recettori nucleari coinvolti nella regolazione circadiana), insieme ai metaboliti della vitamina D, meritano di essere collegati al volume sui cicli senza trasformare una relazione molecolare ancora in studio in una prescrizione cronobiologica già definita.

In sintesi

Le vitamine liposolubili attraversano molti temi centrali della collana: endocrinologia, osso, menopausa, microbiota, membrane, immunità, sistema nervoso, neurodegenerazione e cicli biologici. Il dialogo fra vitamina A e vitamina D crea inoltre un collegamento concreto con l'immunità mucosale e innata, compresi i sistemi della catelicidina LL-37 e della beta-defensina HBD-2. La lettura d'insieme restituisce una rete fisiologica, non una raccolta di soluzioni isolate.

Conclusioni

La vitamina D è una vitamina soprattutto per ragioni storiche e nutrizionali. Dal punto di vista fisiologico si comporta in larga misura come un pro-ormone secosteroidale: la cute produce colecalciferolo, il fegato genera 25(OH)D, il rene e numerosi tessuti possono produrre calcitriolo e VDR traduce il segnale in regolazione genica. Sintesi cutanea, funzione epatica e renale, PTH, FGF23, magnesio e stato minerale appartengono quindi allo stesso sistema. Anche il sistema nervoso rientra in questa rete, poiché neuroni e glia esprimono componenti del sistema vitamina D e il calcitriolo interviene in neurotrofismo, omeostasi del calcio, neurotrasmissione e neuroprotezione.

La vitamina K completa una parte essenziale della rete rendendo funzionali proteine coinvolte nel metabolismo del calcio e nell'emostasi: fattori della coagulazione, proteine regolatrici, osteocalcina e MGP dipendono dalla gamma-carbossilazione. La vitamina A sostiene barriere e immunità mucosale e dialoga con la vitamina D attraverso i recettori nucleari; la vitamina E

protegge le strutture lipidiche e partecipa anche alla fisiologia neurologica, muscolare, retinica e immunitaria. Nel sistema immunitario il complesso VDR-RXR collega il segnale della vitamina D alla trascrizione di geni che generano peptidi antimicrobici come LL-37 e HBD-2. Anche la geografia entra in questa fisiologia, perché Italia meridionale, Italia settentrionale e Svizzera non condividono la stessa finestra annuale di UVB utili alla sintesi cutanea della vitamina D.

Il filo comune del volume è l'equilibrio fra dose, forma e contesto. Una supplementazione ben costruita identifica il motivo dell'intervento, considera alimentazione e assorbimento, sceglie il vitamero appropriato e soltanto dopo valuta la formulazione galenica. Olio, micelle, nanoemulsioni, liposomi, microcapsule e spray possono cambiare la biodisponibilità, senza trasformare automaticamente un prodotto in una scelta migliore. La soluzione più appropriata è quella che raggiunge l'obiettivo con il minor rischio possibile e con un monitoraggio proporzionato.

La stessa logica vale nel rapporto fra medicina naturale e medicina integrata. La supplementazione non dovrebbe essere un gesto separato dal resto della strategia: deve dialogare con nutrizione, esercizio, sonno, gestione dello stress, microbiota, assetto endocrino e terapia farmacologica quando necessaria. L'obiettivo non consiste nell'accumulare molecole, bensì nel rimuovere i limiti biologici realmente presenti e nel costruire un programma coerente con la fisiologia e con la situazione della singola persona.

Appendice - Tabelle operative di consultazione

Confronto rapido delle forme supplementari

Vitamina	Forma	Punto di forza	Punto di attenzione
D	D3 colecalciferolo	Scelta nutrizionale di riferimento nella maggior parte dei casi	Risposta lenta e variabile; grandi boli da evitare di routine
D	Calcifediolo	Aumento rapido e prevedibile della 25(OH)D	Maggiore potenza; dosaggio non equivalente al colecalciferolo
D	Calcitriolo, ormone attivo usato come farmaco in indicazioni selezionate	Ormone attivo	Farmaco; rischio di ipercalcemia e ipercalciuria; richiede monitoraggio
K	K1	Forma alimentare principale	Interazione con antagonisti vitamina K
K	MK-7	Lunga emivita, efficace sulla carbossilazione	Non dimostrata regressione delle placche
A	Retinolo/retinil esteri	Disponibilità diretta	Accumulo, teratogenicità, epatotossicità
A	Beta-carotene	Conversione regolata	No alte dosi in fumatori; conversione genetica variabile
E	Alfa-tocoferolo	Forma riconosciuta per fabbisogno	Alte dosi possono ridurre gamma-tocoferolo e aumentare rischio emorragico

Vitamina	Forma	Punto di forza	Punto di attenzione
E	Tocotrienoli	Biologia interessante e differente	Evidenza clinica ancora non sufficiente per indicazioni generalizzate

Confronto rapido dei sistemi di delivery

Sistema	Vantaggio	Limite	Impiego ragionato
Olio/softgel	Biodisponibilità consolidata per molecole lipofile	Dipendenza dalla digestione dei grassi	Uso ordinario quando assorbimento lipidico è normale
Polvere/secco	Stabilità e precisione di dose	Prestazione legata a eccipienti e processo	Multivitaminici, compresse, prodotti combinati
Microincapsulato	Protezione da luce, ossigeno e incompatibilità	Non garantisce maggiore biodisponibilità	Formule complesse; MK-7 e altri ingredienti sensibili
Micellare/nanoemulsione/SEDDS	Migliore dispersione in ambiente acquoso	Evidenza clinica non uniforme; costo	Malassorbimento selezionato o obiettivi farmacocinetici
Liposomiale	Dispersione fosfolipidica; possibile rapido assorbimento	Pochi confronti clinici robusti	Opzione selezionata, da valutare prodotto per prodotto
Spray orale	Aderenza e comodità	Non sempre vero bypass intestinale	Disfagia o preferenza individuale

Segni e contesti di carenza delle vitamine liposolubili

La carenza clinica assume significati diversi per A, D, E e K. La tabella raccoglie le manifestazioni più caratteristiche e i contesti nei quali il sospetto diventa più fondato. Nessun segno è specifico e la valutazione deve sempre integrare anamnesi, esami e quadro clinico.

Vitamina	Manifestazioni caratteristiche di carenza	Contesti che aumentano il rischio / nota
A	Nictalopia e, nelle forme severe, xeroftalmia; alterazioni della differenziazione epiteliale e della risposta immunitaria.	Malassorbimento dei grassi, grave insufficienza nutrizionale, alcune epatopatie e condizioni che riducono assorbimento o deposito.
D	Rachitismo nel bambino; osteomalacia nell'adulto; debolezza muscolare nei quadri più marcati.	Ridotta esposizione UVB, malassorbimento, età avanzata, obesità, malattie epatiche o renali e farmaci che alterano il metabolismo della vitamina D.
E	Neuropatia periferica, atassia, miopatia scheletrica, retinopatia e compromissione della risposta immunitaria.	Soprattutto malassorbimento cronico dei grassi e rare alterazioni genetiche del trasporto o metabolismo dell'alfa-tocoferolo.
K	Tendenza al sanguinamento e, nelle forme severe, prolungamento del tempo di	Malassorbimento, terapie che interferiscono con vitamina K, antibiotici prolungati in

Vitamina	Manifestazioni caratteristiche di carenza	Contesti che aumentano il rischio / nota
	protrombina per ridotta attività dei fattori vitamina K-dipendenti.	contesti selezionati; nel neonato rischio specifico di VKDB.

Checklist prima di una supplementazione liposolubile

- Definire l'obiettivo: copertura nutrizionale, correzione di una carenza, trattamento farmacologico o supporto in una condizione a rischio.
- Identificare la forma chimica: D3, calcifediolo, retinolo, beta-carotene, alfa-tocoferolo, MK-7 non sono etichette equivalenti.
- Valutare dieta, digestione dei grassi, bile, pancreas, intestino e farmaci che possono ridurre l'assorbimento.
- Controllare possibili interazioni con anticoagulanti, antiaggreganti, orlistat, sequestranti degli acidi biliari e terapie che modificano calcio o rene.
- Evitare grandi boli o megadosi croniche quando non esiste un razionale clinico specifico.
- Associare il monitoraggio alla potenza della forma e al rischio del soggetto.
- Nella postmenopausa integrare vitamine e minerali con proteine, esercizio contro resistenza, carico meccanico e prevenzione delle cadute.

Glossario delle sigle e degli acronimi

Sigla / acronimo	Significato	Natura / funzione
1,25(OH)2D	1,25-diidrossivitamina D / calcitriolo	Ormone attivo della vitamina D.
25(OH)D	25-idrossivitamina D / calcifediolo	Principale metabolita circolante; biomarcatore dello stato vitaminico D.
ALP	Alkaline Phosphatase / fosfatasi alcalina	Enzima e biomarcatore, utile anche nel metabolismo osseo.
AMP	Antimicrobial Peptide	Classe di peptidi dell'immunità innata con attività antimicrobica.
ATBC	Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study	Studio clinico randomizzato di prevenzione oncologica.

Sigla / acronimo	Significato	Natura / funzione
ATP	Adenosina trifosfato	Molecola centrale nel trasferimento energetico cellulare.
BAG	Bundesamt für Gesundheit / Ufficio federale della sanità pubblica	Autorità federale svizzera competente in materia di sanità pubblica.
BCMO1	Beta-Carotene Oxygenase 1	Enzima che scinde il beta-carotene e ne permette la conversione in retinoidi.
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor	Proteina neurotrofica coinvolta in sopravvivenza e plasticità neuronale.
BMD	Bone Mineral Density	Densità minerale ossea; parametro densitometrico.
BMI	Body Mass Index	Indice di massa corporea.
CAMP	Cathelicidin Antimicrobial Peptide	Gene che codifica la pro-catelicidina hCAP18, da cui deriva il peptide LL-37.
CARET	Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial	Studio clinico randomizzato.
CIS	Clinically Isolated Syndrome	Sindrome clinicamente isolata, possibile prima manifestazione di sclerosi multipla.
CKD	Chronic Kidney Disease	Malattia renale cronica.
CYP24A1	Cytochrome P450 24A1	Enzima 24-idrossilasi coinvolto nel catabolismo della vitamina D.
CYP27B1	Cytochrome P450 27B1	Enzima 1 α -idrossilasi che produce calcitriolo.

Sigla / acronimo	Significato	Natura / funzione
CYP2R1	Cytochrome P450 2R1	Enzima 25-idrossilasi coinvolto nell'attivazione epatica della vitamina D.
D-Lay MS	D-Lay Multiple Sclerosis Trial	Studio clinico randomizzato sulle alte dosi di vitamina D nelle fasi molto precoci della sclerosi multipla.
D2 / D3	Vitamina D2 (ergocalciferolo) / vitamina D3 (colecalciferolo)	Forme precursori/pro-ormoni secosteroidi del sistema vitamina D.
DBP	Vitamin D-Binding Protein	Proteina plasmatica di trasporto dei metaboliti della vitamina D.
DEFB4 / HBD-2	Defensin Beta 4 / Human Beta-Defensin 2	Gene e relativo peptide antimicrobico dell'immunità innata.
DNA	Deoxyribonucleic Acid / acido desossiribonucleico	Macromolecola che contiene l'informazione genetica.
E. coli	Escherichia coli	Specie batterica intestinale che comprende ceppi commensali e patogeni; alcuni ceppi producono menaquinone-8 (MK-8), forma della vitamina K2.
EFSA	European Food Safety Authority	Autorità europea per la sicurezza alimentare.
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	Stima della velocità di filtrazione glomerulare e della funzione renale.
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23	Ormone fosfaturico prodotto soprattutto dagli osteociti.

Sigla / acronimo	Significato	Natura / funzione
GDNF	Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor	Proteina neurotrofica prodotta anche dalle cellule gliali.
hCAP18	Human Cationic Antimicrobial Protein 18	Pro-catellicidina umana dalla quale viene liberato il peptide antimicrobico LL-37.
IgA	Immunoglobulina A	Classe anticorpale fondamentale per l'immunità delle mucose.
INR	International Normalized Ratio	Indice standardizzato della coagulazione, usato soprattutto nel monitoraggio degli antagonisti della vitamina K.
IOM	Institute of Medicine	Organismo statunitense oggi denominato National Academy of Medicine.
UI / IU	International Unit / unità internazionale	Unità di attività biologica; per vitamina D2/D3, 1 UI = 0,025 µg.
K1 / K2	Vitamina K1 (fillochinone) / vitamina K2 (menaquinoni)	Forme della vitamina K; K2 comprende menaquinoni come MK-4 e MK-7.
K3	Menadione	Forma sintetica della vitamina K; distinta da K1 e K2 e non utilizzata nei comuni integratori alimentari per uso umano per problemi di sicurezza.
LL-37	Catellicidina LL-37	Peptide antimicrobico derivato da hCAP18, prodotto a valle del gene CAMP.
mg	milligrammo	Unità di massa: 1 mg = 1.000 µg.

Sigla / acronimo	Significato	Natura / funzione
MGP	Matrix Gla Protein	Proteina vitamina K-dipendente con funzione anti-calcificante.
MK-4	Menaquinone-4	Forma della vitamina K2.
MK-7	Menaquinone-7	Forma della vitamina K2 a lunga emivita.
ng/mL	nanogrammi per millilitro	Unità di concentrazione di massa usata frequentemente per la 25(OH)D; 1 ng/mL = 2,5 nmol/L.
NGF	Nerve Growth Factor	Proteina neurotrofica coinvolta nella sopravvivenza e maturazione neuronale.
NIH	National Institutes of Health	Ente federale statunitense di ricerca biomedica.
nmol/L	nanomoli per litro	Unità di concentrazione molare usata comunemente nei referti svizzeri; 1 nmol/L = 0,4 ng/mL per la 25(OH)D.
P450	citocromo P450	Superfamiglia di enzimi ossidativi alla quale appartengono diverse idrossilasi del metabolismo della vitamina D.
PTH	Parathyroid Hormone / paratormone	Ormone peptidico secreto dalle paratiroidi.
RAR	Retinoic Acid Receptor	Recettore nucleare dell'acido retinoico.
RCT	Randomized Controlled Trial	Studio clinico randomizzato controllato.
RE	Retinol Equivalents / equivalenti di retinolo	Unità utilizzata per esprimere l'attività vitaminica A di retinolo e precursori.

Sigla / acronimo	Significato	Natura / funzione
REV-ERB	REV-ERB nuclear receptors	Famiglia di recettori nucleari coinvolti nella regolazione circadiana.
RM	Risonanza magnetica	Tecnica di imaging.
ROR	Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptor	Famiglia di recettori nucleari coinvolti anche nei ritmi biologici.
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	Sclerosi multipla recidivante-remittente.
RXR	Retinoid X Receptor	Recettore nucleare dei retinoidi; partner di eterodimerizzazione di VDR e RAR.
SEDDS	Self-Emulsifying Drug Delivery Systems	Sistemi autoemulsionanti di somministrazione.
SELECT	Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial	Studio clinico randomizzato di prevenzione oncologica.
SM	sclerosi multipla	Malattia infiammatoria demielinizzante del sistema nervoso centrale.
SNC	Sistema nervoso centrale	Encefalo e midollo spinale.
Th17	T helper 17	Sottopopolazione di linfociti T helper coinvolta nelle risposte mucosali e infiammatorie.
Treg	T regolatori	Sottopopolazione di linfociti T con funzione di controllo e tolleranza immunologica.
UL	Tolerable Upper Intake Level	Limite superiore tollerabile di assunzione cronica.
UV	ultravioletto	Regione dello spettro elettromagnetico che comprende UVA e UVB.

Sigla / acronimo	Significato	Natura / funzione
UVA	Ultraviolet A	Radiazioni ultraviolette di banda A.
UVB	Ultraviolet B	Radiazioni ultraviolette di banda B, rilevanti per la sintesi cutanea di vitamina D.
VDR	Vitamin D Receptor	Recettore nucleare della vitamina D.
VDRE	Vitamin D Response Element	Sequenza regolatoria del DNA riconosciuta dal complesso VDR-RXR.
VIDAMS	Vitamin D to Ameliorate Multiple Sclerosis	Studio clinico randomizzato nella sclerosi multipla recidivante-remittente.
VKDB	Vitamin K Deficiency Bleeding	Emorragia da carenza di vitamina K del neonato, favorita da ridotte riserve e bassa disponibilità di vitamina K nelle prime settimane di vita.
VKOR	Vitamin K Epoxide Reductase	Enzima che ricicla la vitamina K ridotta.
µg	microgrammo	Unità di massa: 1 µg = 0,001 mg.

Bibliografia

- Ahmad NS et al. Comparative efficacy of tocotrienol and tocopherol on atherosclerotic cardiovascular diseases in humans: systematic review. *J Pak Med Assoc.* 2024.
- Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med.* 1994.
- Amon U et al. Safety Data in Patients with Autoimmune Diseases during Treatment with High Doses of Vitamin D3 According to the “Coimbra Protocol”. *Nutrients.* 2022;14:1575.
- Bertoldo F et al. Definition, Assessment, and Management of Vitamin D Inadequacy: Suggestions, Recommendations, and Warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Nutrients.* 2022;14:4148.
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21:319-329.
- Brown EIG et al. Effect of Vitamin D2 Supplementation on 25-Hydroxyvitamin D3 Status: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutr Rev.* 2025.
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). Neuaufnahme von VITAFEDIOL (Vitamin-D-Mangel) in die Spezialitätenliste per 1. Oktober 2025. Bern; 2025.
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). Vitamin-D-Mangel: Datenlage, Sicherheit und Empfehlungen für die Schweizer Bevölkerung. Schweizerische Empfehlungen für die Einnahme von Vitamin D. Bern; 2012.
- Cassard SD et al. High-dose vitamin D3 supplementation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised clinical trial. *EClinicalMedicine.* 2023;59:101957.
- Cirilli I et al. Carboxylative efficacy of trans and cis MK7 and comparison with other vitamin K isomers. *Biofactors.* 2022;48:1129-1136.
- Conly JM, Stein K. The production of menaquinones (vitamin K2) by intestinal bacteria and their role in maintaining coagulation homeostasis. *Prog Food Nutr Sci.* 1992;16:307-343.
- Dai Q et al. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2018;108:1249-1258.
- Davis DR, Epp MD, Riordan HD. Changes in USDA food composition data for 43 garden crops, 1950 to 1999. *J Am Coll Nutr.* 2004;23:669-682.
- Demay MB et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024.
- Di Maria M, Planeta D, Venturini F, Torregrossa F, Crupi P. How can we sustainably assess the shelf life of EVOO? A systematic review on analytical strategies and food waste reduction. *Front Nutr.* 2026;12:1722145.

- EFSA NDA Panel. Dietary Reference Values for vitamin D. EFSA Journal. 2016.
- EFSA NDA Panel. Scientific opinion and dietary reference values for vitamin A. EFSA Journal. 2015.
- EFSA NDA Panel. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin E as alpha-tocopherol. EFSA Journal. 2015.
- EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for preformed vitamin A and beta-carotene. EFSA Journal. 2024.
- EFSA. Dietary Reference Values for vitamin K. EFSA Journal. 2017.
- EFSA. Summary of Tolerable Upper Intake Levels for vitamins and minerals. Version 10. June 2024.
- Gaete PV, Cuellar-Rodríguez V, Mendivil CO. Antiseizure Medications and Bone Health. Neurol Ther. 2025;14(5):1827-1844.
- Geng C et al. Effects of vitamin K supplementation on vascular calcification in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Nutr. 2023.
- Gharby S. Refining Vegetable Oils: Chemical and Physical Refining. ScientificWorldJournal. 2022;2022:6627013.
- Huang HY, Appel LJ. Supplementation of diets with alpha-tocopherol reduces serum concentrations of gamma- and delta-tocopherol in humans. J Nutr. 2003;133:3137-3140.
- Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academies Press. 2011.
- Jafari T et al. Effect of cholecalciferol versus calcifediol on serum 25(OH)D concentrations: a systematic review with meta-analysis. Eur J Clin Nutr. 2024.
- Jakobsen J, Knuthsen P. Stability of vitamin D in foodstuffs during cooking. Food Chem. 2014;148:170-175.
- Jiang Q. Gamma-tocopherol, a major form of vitamin E in diets: antioxidant and anti-inflammatory effects, mechanisms, and roles in disease management. Free Radic Biol Med. 2022.
- Khanna T et al. Comprehensive Analysis of Seasonal and Geographical Variation in UVB Radiation Relevant for Vitamin D Production in Europe. Nutrients. 2022;14:5189.
- Kift RC, Webb AR. Globally Estimated UVB Exposure Times Required to Maintain Sufficiency in Vitamin D Levels. Nutrients. 2024;16:1489.
- Klein EA et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA. 2011;306:1549-1556.
- Knapen MHJ et al. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013;24:2499-2507.

Lai Y, Hori M, Ma Y, Guo Y, Zhang B. Role of Vitamin K in Intestinal Health. *Front Immunol.* 2022;12:791565.

Li T, Wang Y, Tu WP. Vitamin K supplementation and vascular calcification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2023;10:1115069.

Ložnjak P, Jakobsen J. Stability of vitamin D3 and vitamin D2 in oil, fish and mushrooms after household cooking. *Food Chem.* 2018;254:144-149.

Marino VM et al. Effect of Sicilian pasture feeding management on content of alpha-tocopherol and beta-carotene in cow milk. *J Dairy Sci.* 2014;97:543-551.

Marwaha RK et al. An open-label, randomized, crossover study to evaluate the bioavailability of nanoemulsion versus conventional fat-soluble formulation of cholecalciferol in healthy participants. *J Orthop.* 2023;35:64-68.

Maughan RJ et al. IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *Br J Sports Med.* 2018;52:439-455.

Meléndez-Martínez AJ, Esquivel P, Rodriguez-Amaya DB. Comprehensive review on carotenoid composition: transformations during processing and storage of foods. *Food Res Int.* 2023;169:112773.

Mohd Zaffarin AS et al. Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability. *Int J Nanomedicine.* 2020;15:9961-9974.

Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:685-698.

Myung SK, Cho H. Effects of intermittent or single high-dose vitamin D supplementation on risk of falls and fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2023;34:1355-1367.

Ngamwonglumlert L, Devahastin S, Chiewchan N, Raghavan V. Plant carotenoids evolution during cultivation, postharvest storage, and food processing: a review. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2020;19:1561-1604.

NIH Office of Dietary Supplements. Vitamin A and Carotenoids - Fact Sheet for Health Professionals. Accessed 2026.

NIH Office of Dietary Supplements. Vitamin D - Fact Sheet for Health Professionals. Accessed 2026.

NIH Office of Dietary Supplements. Vitamin E - Fact Sheet for Health Professionals. Accessed 2026.

NIH Office of Dietary Supplements. Vitamin K - Fact Sheet for Health Professionals. Accessed 2026.

Omenn GS et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334:1150-1155.

Orlando P et al. Menaquinone 7 Stability of Formulations and Its Relationship with Purity Profile. *Nutrients.* 2019;11:1346.

Religi A et al. Estimation of exposure durations for vitamin D production and sunburn risk in Switzerland. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2019;29:742-752.

Rusu ME et al. Investigating the Effects and Mechanisms of Combined Vitamin D and K Supplementation in Postmenopausal Women: An Up-to-Date Comprehensive Review of Clinical Studies. *Nutrients*. 2024;16:2356.

Rønn SH et al. The effect of vitamin MK-7 on bone mineral density and microarchitecture in postmenopausal women with osteopenia: a 3-year randomized placebo-controlled clinical trial. *Osteoporos Int*. 2021.

Sailike B et al. Vitamin D in Central Nervous System: Implications for Neurological Disorders. *Int J Mol Sci*. 2024;25:7809.

Sanders KM et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1815-1822.

Steffel J et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-1676.

Thouvenot E et al. High-Dose Vitamin D in Clinically Isolated Syndrome Typical of Multiple Sclerosis: The D-Lay MS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2025;333:1413-1422.

Todd JJ et al. Vitamin D3 supplementation in healthy adults: comparison between capsule and oral spray delivery in a randomised crossover study. *Br J Nutr*. 2016;116:1402-1408.

Tripkovic L et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:1357-1364.

Tripkovic L et al. Relative efficacy of vitamin D2 and vitamin D3 in improving vitamin D status: systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021.

Ufficio federale della sicurezza alimentare e di veterinaria (USAV). Valori nutritivi di riferimento per la Svizzera. Berna; aggiornamento 2026.

Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*. 2013;5:51-108.

Weir RR et al. Environmental and genetic factors influence the vitamin D content of cows' milk. *Proc Nutr Soc*. 2017;76:76-82.

White JH. Emerging Roles of Vitamin D-Induced Antimicrobial Peptides in Antiviral Innate Immunity. *Nutrients*. 2022;14:284.

Yang A, Brewster MJ, Lanari MC, Tume RK. Effect of vitamin E supplementation on alpha-tocopherol and beta-carotene concentrations in tissues from pasture- and grain-fed cattle. Meat Sci. 2002;60:35-40.

Zahedirad M et al. Bioavailability by design - Vitamin D3 liposomal delivery vehicles. Nanomedicine. 2022;42:102545.

Zeb F et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Human Gut Microbiota: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Nutr Rev. 2026.

Zelzer S et al. Vitamin D and vitamin K status in postmenopausal women with normal and low bone mineral density. Clin Chem Lab Med. 2024.

Zgaga L et al. Association between solar ultraviolet doses and vitamin D clinical routine data in a European mid-latitude population between 2006 and 2018. Photochem Photobiol Sci. 2019;18:2696-2703.

Zwakenberg SR et al. Vitamin K status, supplementation and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2019.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.0 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.