



Università degli Studi di Padova
Scuola di Medicina e Chirurgia
Corso di Laurea in Infermieristica

**LA VITAMINA D NEL TERRITORIO DELL'ULSS7 E LE
SUE PROPRIETA' ONCOPROTETTIVE NEI CONFRONTI
DEL TUMORE AL COLON RETTO.**

Relatore: Prof. Marcon Giuseppe

Laureando: Bassanello Andrea

Matricola: 1048299

Anno Accademico 2014-15

INDICE

RIASSUNTO	1
INDAGINE EPIDEMIOLOGICA	3
1. Introduzione	3
2. Quadro teorico	3
2.1 <i>Vitamina D</i>	4
2.2 <i>Tumore al colon retto</i>	5
3. Scopo dello studio	7
4. Materiali e metodi	7
4.1 <i>Caratteristiche del metodo</i>	8
4.2 <i>Campionamento</i>	8
4.3 <i>Consenso</i>	9
4.4 <i>Ricerca di letteratura</i>	9
5. Risultati	10
5.1 <i>Analisi di letteratura</i>	14
6. Discussioni e conclusioni	16
BIBLIOGRAFIA	19
ALLEGATI	23

RIASSUNTO

Lo scopo di questo studio osservativo-descrittivo è indagare all'interno dell'ULSS7, che si trova in provincia di Treviso e che assicura la copertura sanitaria a 217573 abitanti (Dipartimento di Prevenzione, 2015), i livelli sierici di vitamina D nella popolazione e in particolare soffermarsi sull'utilità di questo metabolita come chemioterapico.

È stato infatti dimostrato che la Vitamina D previene il tumore al colon retto e che migliora la sopravvivenza in persone che già hanno il tumore. Questa tesi si avvale di dati forniti dal direttore del Laboratorio Analisi di Vittorio Veneto, prof. Giuseppe Marcon, e già pubblicati in una tesi di laurea (Mutton, 2013), di constatazioni statistiche e di una rassegna di letteratura in merito.

Si può anticipare che dai dati emerge uno stato di ipovitaminosi generalizzata nella popolazione dell'ULSS7, a tutte le età e per entrambi i sessi e che tale ipovitaminosi si aggrava nei mesi invernali.

INDAGINE EPIDEMIOLOGICA

1. Introduzione

Lo scopo di questa tesi di laurea è diffondere la conoscenza dell'importanza di questa vitamina, cosa si può fare e cosa è meglio fare per aumentarne livelli sierici. Il lavoro inizia con una panoramica sulla Vitamina D e sul tumore al colon retto, per poi presentare i dati con relativi commenti, le evidenze forniteci dalla letteratura e in conclusione verranno espone le debite conclusioni.

2. Quadro teorico

I problemi indagati in questo lavoro sono due: la carenza di vitamina D e il tumore al colon retto. Ed entrambi sono rilevanti per la professione infermieristica, basti pensare alla più ovvia e riconosciuta conseguenza della mancanza di vitamina D: l'osteoporosi. Mentre consultando le tavole dell'Istituto di statistica ([ISTAT], 2012) si scopre che il tumore al colon retto è la seconda causa di morte oncologica in Italia per entrambi i sessi e il tumore più diagnosticato in Italia in assoluto (Associazione italiana registro tumori [AIRTUM] & Associazione italiana di oncologia medica [AIOM], 2013).

Questo lavoro si concentra sull'approccio preventivo per entrambi i problemi e ciò trova giustificazione nel profilo professionale degli infermieri, emanato dal Ministro della Sanità "L'assistenza infermieristica preventiva [...] è di natura tecnica, relazionale e educativa. Le principali funzioni sono la prevenzione delle malattie [...]" (1995) e viene proposta una soluzione quindi che potrebbe contrastare entrambe le patologie.

2.1 Vitamina D

Come già detto da Mutton (2013) sebbene chiamata vitamina in realtà non lo è propriamente, poiché non è un cofattore di reazioni enzimatiche o un antiossidante ma è un gruppo di 5 pro-ormoni (pro-vitamina D₁, D₂, D₃, D₄ e D₅) liposolubili secosteroidi dalla configurazione molecolare generale costituita da 4 anelli con strutture di catene laterali differenti. Il termine secosteroido indica che uno degli anelli è spezzato, precisamente nel legame carbonio-carbonio 9,10 dell'anello B.

Dei 5 componenti sopracitati i più importanti sono la D₂ (ergocalciferolo) e la D₃ (colecalfiferolo), entrambe dotate, come tutte le pro-vitamine D, di un doppio legame nell'anello B che permette l'assorbimento di quanti di luce a certe lunghezze d'onda nell'intervallo UVB il cui range di maggiore efficacia, come suggeriscono Holick, Chen, Lu e Sauter è 290-315 nm (2007). Caratteristica peculiare della Vitamina D è infatti la sua produzione legata all'esposizione solare, infatti esponendosi al sole per 20-30 minuti si ottengono dalle 10000 alle 20000 UI, quantitativo notevole visto che le stesse linee guida che hanno fornito questi dati suggeriscono un'assunzione giornaliera di 400 UI fino al primo anno di vita, 600 o più UI dal primo anno di vita alla maturità, 1000-1500 UI per gli adulti sani e 2300 UI per gli anziani (Società italiana dell'osteoporosi del metabolismo minerale e delle malattie dello scheletro [SIOMMMS], 2011); inoltre sempre queste linee guida confermano il range di efficacia dei raggi UVB trovato da Holick et al. (2007).

Il colecalfiferolo, la forma di Vitamina D prevalente nel nostro organismo, viene sintetizzato dal 7-deidrocolesterolo (precursore del colesterolo), prodotto dall'epidermide degli animali, per azione dell'enzima 7-deidrocolesterolo redattasi dopo esposizione a luce ultravioletta ovvero ai raggi UVB. Il colecalfiferolo è presente anche nei pesci grassi, nel latte, nei latticini, nelle uova e nel fegato ma l'acquisizione tramite l'esposizione solare è talmente efficace che può arrivare a coprire il 90% del fabbisogno; considerando ovviamente fattori soggettivi come spessore e pigmentazione dell'epidermide, latitudine, irraggiamento e lunghezza d'onda delle radiazioni. L'ergocalciferolo invece è di provenienza vegetale ed è quindi assunto con la dieta (cereali e verdure verdi). Interessante da notare è che il sole è fondamentale nella produzione della Vitamina D ma non ne influenza l'immagazzinamento e il rilascio che è invece sotto controllo del tessuto adiposo (vedere grafico 4).

La Vitamina D, assorbita con la dieta o derivata da sintesi cutanea, è legata per l'88% ad una α -globulina sintetizzata dal fegato la DBP (vitamin D Binding Protein), il 22% è quasi del tutto legato all'albumina e solo una piccola parte circola libera (Mutton, 2013). Trasportati dal sangue il colecalciferolo e l'ergocalciferolo subiranno due idrossilazioni, prima nel fegato e dopo nei reni; dopo la prima si otterrà il 25-idrossicolecalciferolo ($25(\text{OH})\text{D}_3$) e il 25-idrossiergocalciferolo ($25(\text{OH})\text{D}_2$) che vengono però entrambi chiamati $25(\text{OH})\text{D}$ o calcidiolo e rappresentano la forma di Vitamina D più presente e più stabile grazie alla elevata affinità per la DBP. Il calcidiolo, che è la forma di Vitamina D dosata in laboratorio, ha un'emivita di due o tre settimane ma a causa dell'affinità con la DBP se questa diminuisce si riduce notevolmente anche il calcidiolo stesso.

Le due forme di $25(\text{OH})\text{D}$ sono biologicamente inattive ma dopo la seconda idrossilazione, a livello renale, diventano biologicamente attive e si chiamano rispettivamente 1,25-diidrossicolecalciferolo ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) e 1,25-diidrossiergocalciferolo ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$), comunemente conosciuto come calcitriolo ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$). Questo metabolita, che è a tutti gli effetti un ormone steroideo, ha un'emivita dalle quattro alle sei ore ed è presente nella concentrazione pari allo 0,1% del calcidiolo. Il calcitriolo svolge le sue funzioni tramite il legame con un recettore nucleare specifico: il vitamin D receptor (VDR), presente in più di trenta tipi diversi di cellule. Una volta attivato il VDR media un meccanismo trascrizionale che modula l'espressione, stimata, del 3% dei circa 22.000 geni del genoma umano.

2.2 Tumore al colon retto

Unificando per praticità la distinzione fra tumore al colon e tumore al retto si considera il tumore al colon retto una crescita incontrollata delle cellule della mucosa dell'intestino crasso; indipendentemente che sia localizzata sul colon ascendente, trasverso, discendente, sul sigma o sul retto.

La partenza per questo tipo di tumore sono nella gran parte dei casi i polipi che sebbene siano catalogati come forme benigne sono considerati forme precancerose anche se non tutti sono a rischio di trasformarsi in una neoplasia maligna. Dei tre tipi di polipi (iperplastici, amartomatosi e adenomatosi) solo l'ultimo è una lesione precancerosa a tutti gli effetti anche se solo una piccola percentuale di essi muterà in un tumore maligno (Associazione italiana per la ricerca sul cancro [AIRC], 2014). La probabilità che un

polipo adenomatoso divenga una neoplasia maligna può essere stimata dalla sua dimensione, ad esempio un polipo di 2,5 cm ha una probabilità del 10% di evoluzione verso la malignità che a seconda dell'aspetto microscopico prenderà i nomi di: adenocarcinoma, adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma a cellule ad anello con castone e carcinoma (AIRC, 2014). Macroscopicamente invece potranno avere un aspetto a polipo, a nodulo o ulcerativo; per la classificazione si usa prevalentemente il sistema TNM (T= estensione tumorale, N= linfonodi coinvolti, M= metastasi).

Purtroppo, come per altri tumori, quello al colon retto dà sintomi spesso vaghi e per questo ignorati dalle persone o confusi con sintomi di altre patologie quali stanchezza, stitichezza alternata a diarrea, inappetenza, anemia, perdita di peso; quindi alla diagnosi un terzo dei pazienti ha già metastasi epatiche, dovute alla circolazione sanguigna strettamente collegata fra questi due organi (AIRC, 2014).

La prevenzione è pertanto fondamentale e fortunatamente per questa neoplasia esiste uno screening di comprovata efficacia che si compone di due esami strumentali: la ricerca del sangue occulto nelle feci (raccomandata biennialmente per gl'individui fra i 50 e i 69 anni d'età) e la rettosigmoidoscopia (una volta fra i 58 e i 60 anni); mentre per le persone con familiarità per queste patologia dovrebbero eseguire una colonscopia ogni 5 anni e la ricerca di sangue occulto annualmente (Ministero della salute, 2014). Ulteriori tecniche per la diagnosi e/o la stadiazione sono: la palpazione, l'esplorazione rettale, l'ecografia addominale e transrettale, TAC addome con mezzo di contrasto, RX con clisma opaco e ovviamente le biopsie. Esiste inoltre uno specifico marker tumorale, il CEA (antigene carcino embrionario), utile durante la terapia poiché la sua concentrazione è direttamente correlata alla stadiazione del tumore ed esiste inoltre la possibilità di condurre un'analisi genetica per ricercare specifici geni indicanti un'aumentata probabilità di contrarre una neoplasia di questo tipo (AIRC, 2014).

Per eliminare questo cancro è fondamentale la chirurgia, che si fa sempre più conservativa rispetto agli anni passati e di grande importanza sono la chemioterapia e la radioterapia sia pre che post-intervento; vengono usati con buon esito per trattare questa patologia anche gl'anticorpi monoclonali e inoltre la letteratura attuale suggerisce che alti livelli sierici di Vitamina D, oltre a prevenire tale tumore, aumentano la sopravvivenza in persone col tumore al colon retto (vedere *5.1 Analisi di letteratura*).

I fattori di rischio maggiormente riconosciuti sono: l'ereditarietà, l'età, le patologie infiammatorie croniche intestinali, polipi o pregresso tumore, una dieta ricca di calorie e grassi animali ma povera di fibre.

3. Scopo dello studio

Lo scopo di questo studio è esaminare i livelli di Vitamina D nella popolazione dell'Ulss 7 del Veneto, valutarne i livelli basali e le modificazioni stagionali, correlando tali livelli all'esposizione solare con dati ricavati dall'irraggiamento solare. Una volta considerato lo stato generale nella popolazione si andrà a considerare come questo metabolita possa influenzare il rischio di contrarre un tumore al colon retto tramite un'analisi della letteratura disponibile.

4. Materiali e metodi

Lo studio statistico, già pubblicato da Mutton (2013), è stato eseguito su 20387 pazienti, residenti nel territorio dell'Ulss 7, ai quali è stata dosata la Vitamina D dal 1 luglio 2006 al 31 dicembre 2013; il metodo di determinazione del Laboratorio Analisi di Vittorio Veneto (presso il quale sono state effettuate tutte le analisi in questione) non è variato in questo periodo, è sempre stato un metodo immunoenzimatico automatizzato con tecnologie chemiluminescenti immunocompetitive che si basano sull'impiego di anticorpi in grado di dosare contemporaneamente sia 25(OH)D₂ che 25(OH)D₃.

Per ottenere la concentrazione sierica della Vitamina D devono essere determinati i livelli sia di colecalciferolo che di ergocalciferolo poiché così si indagano contemporaneamente la produzione endogena, la provenienza alimentare e la supplementazione farmacologica. Si misurano le forme inattive perché, come detto sopra, sono molto più presenti e stabili (quindi facili da quantificare) e non vengono corrette da altri ormoni in caso di deficienza di Vitamina D attiva cosa che succede invece col calcitriolo: se è carente il PTH normalizza i suoi livelli rendendo così inutile una sua misurazione per comprendere la disponibilità di Vitamina D.

4.1 Caratteristiche del metodo

Il Laboratorio, come già dichiarato da Mutton (2013), ha utilizzato il kit 25OH Vitamin D TOTAL Assay della ditta DiaSorin per la determinazione automatizzata della 25(OH)D totale (ovvero 25(OH)D₂ più 25(OH)D₃) sull'analizzatore Liaison con metodo di immunodosaggio competitivo a chemiluminescenza CLIA.

L'intervallo di misura va da 2 a 375 nmol/l, la specificità è data dal fatto che l'anticorpo utilizzato presenta una specificità del 100% per 25(OH)D₂ e 25(OH)D₃ mentre presenta una contenuta cross-reattività per i metaboliti diidrossilati della Vitamina D (6,7% per 1,25(OH)₂D₂ e 9,3% per 1,25(OH)₂D₃). Le interferenze segnalate dalla ditta produttrice possono essere date dalla presenza di anticorpi eterofili nel siero analizzato mentre non interferiscono l'emolisi (emoglobina fino a 200 mg/dl), la lipemia (trigliceridi fino a 589 mg/dl) e la iperbilirubinemia (bilirubina fino a 40 mg/dl); la linearità va da 9,5 a 377,5 nmol/l e per quanto riguarda l'imprecisione la ditta ha dichiarato un CV% compreso tra 9,5 e 12,6%. I risultati sono espressi in nmol/l e i valori di riferimento sono quelli adottati dal Laboratorio e riportati sul referto: 0-24nmol/l= carenza, 25-75nmol/l= insufficienza, 76-375nmol/l= sufficienza, >375nmol/l= tossicità; per i livelli indicati in letteratura espressi in ng/ml è stato utilizzato il fattore di conversione nmol/l=ng/ml x 2,5.

4.2 Campionamento

Come già esposto da Mutton (2013) sono stati inclusi i campioni di siero di pazienti: ospiti delle Case di riposo, ricoverati nei presidi ospedalieri dell'Ulss 7, assistiti a domicilio, afferenti ai centri prelievi intra ospedalieri e territoriali. Dallo studio sono stati esclusi i campioni di siero provenienti dalle UU.OO. di Nefrologia e Emodialisi (qualche centinaia ogni anno) in quanto a causa delle loro patologie presentano livelli sierici di Vitamina D sensibilmente più bassi rispetto al resto della popolazione e campioni ematici prelevati su provette non idonee o prelevati con modalità scorrette. I campioni sono stati raccolti con sistema Vacutainer in provetta da siero da 4 ml senza anticoagulanti e centrifugati subito dopo l'arrivo in Laboratorio.

4.3 Consenso

Essendo i dati trattati non riconducibili direttamente ai pazienti non è applicabile il consenso informato. In ogni caso, come da normativa vigente, l'autorità garante per la protezione dei dati personali ha emanato l'autorizzazione generale con la quale si consente a università, enti di ricerca, organismi sanitari, società scientifiche, che intendano utilizzare dati o campioni già raccolti a fini di cura o in precedenti progetti di ricerca, di svolgere studi o ricerche su particolari patologie e terapie o sull'efficacia di determinati farmaci, senza il consenso dei pazienti nei casi in cui non sia possibile fornire loro l'informativa prevista dalla legge (2012).

4.4 Ricerca di letteratura

Come banca dati è stata utilizzata PubMed e la ricerca è stata effettuata fino al 30 aprile 2015. I limiti, utilizzati per ogni stringa di ricerca elencata nella tabella I, sono stati: Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic review, Full Text, 10 Years and Humans. Le parole digitate nelle stringhe di ricerca non sono termini MeSH ma parole libere.

Tabella I. Stringhe di ricerca, articoli trovati e articoli selezionati.

Vitamin D AND colorectal cancer	181	8
Vitamin D AND risk AND colorectal cancer	129	6
Vitamin D AND prevention AND colorectal cancer	99	5
Vitamin D AND chemotherapy AND colorectal cancer	43	2
Sunlight AND colorectal cancer	29	1

Lo scopo di questo lavoro è indagare se alti livelli di Vitamina D possano influenzare il rischio di contrarre un tumore al colon retto e quindi sono stati selezionati articoli non più vecchi di 5 anni, a parte una revisione del 2009, che riguardassero l'argomento e scartando quelli che non trovavano relazioni statisticamente rilevanti, senza avere trovato peraltro alcun articolo che contestasse l'ipotesi di partenza.

In totale sono stati selezionati 22 articoli, da cui escludendo i doppi si arriva a un totale effettivo di 13 articoli.

5. Risultati

La tabella II ci presenta la numerosità del campione, diviso fra prime rilevazioni e rilevazioni successive.

Tabella II. Adattata da Mutton (2013). Numerosità del campione.

Anno	Determinazioni totali	Prime determinazioni
2° sem 2006	188	180
2007	484	349
2008	1015	710
2009	1429	994
2010	2248	1550
2011	3660	2152
2012	4871	2634
2013	6492	3292
Totale	20387	11860

Considerando la distribuzione anormale dei valori di tali misurazioni, il 95% dei risultati è compreso fra 9,8 $\eta\text{mol/l}$ e 109 $\eta\text{mol/l}$, non è indicato utilizzare parametri come media e deviazione standard e si preferito invece l'impiego di moda e mediana che in questo caso sono più adatti a individuare la tendenza centrale dei dati. Come strumento statistico è stato utilizzato il test della somma dei ranghi di Wilcoxon, un test di statistica non parametrica che verifica la differenza fra le mediane di due campioni indipendenti: indicando con p il valore di probabilità di osservare per caso una differenza rispetto alla grandezza effettivamente osservata, si ha che quando p è sufficientemente piccolo ($< 0,05$) la differenza è significativa.

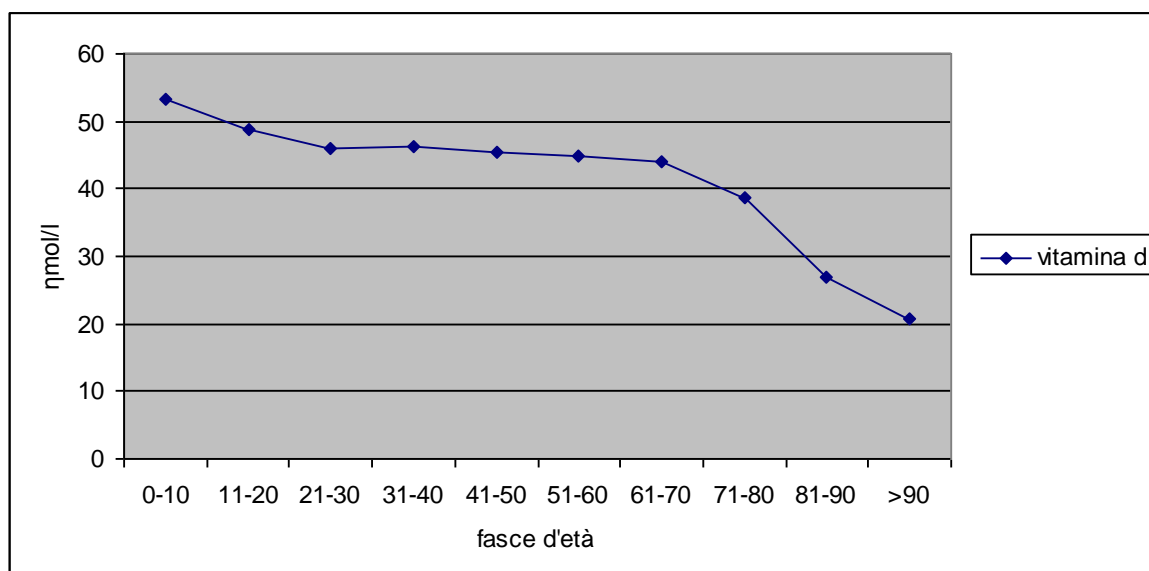
Nella tabella III i dati delle prime determinazioni sono stati divisi in gruppi d'età e sono state calcolate le mediane di ogni gruppo, dividendole anche fra maschi e femmine.

Tabella III. Adattata da Mutton (2013). Mediane, divise per età e sesso, delle prime determinazioni.

Età	Numero determinazioni	Mediana gruppo $\eta\text{mol/l}$	Mediana femmine $\eta\text{mol/l}$	Mediana maschi $\eta\text{mol/l}$
0-10	344	53,25	48,3	58,05
11-20	289	48,8	50	46,1
21-30	316	46	47,55	41,5
31-40	725	46,3	46,2	47,15
41-50	1516	45,3	45,3	45,6
51-60	2260	44,75	45	41,1
61-70	2700	44	44	43,9
71-80	2437	38,7	38	41
81-90	1193	27	25,55	32,35
>90	80	20,65	17,55	25,9
Totale	11860	42,5	42,2	43

Esaminando questi dati tramite il test di Wilcoxon si evince che la differenza fra le mediane dei gruppi 0-10 e 11-20 e tra i gruppi oltre i 60 anni è significativa; ciò balza agl'occhi con il grafico 1.

Grafico 1. Adattato da Mutton (2013). Grafico sull'andamento delle mediane al variare dell'età.



Volendo verificare il fatto che la produzione di Vitamina D sia legata all'esposizione solare si è provveduto a fare un grafico (grafico 2) con le variazioni mensili della Vitamina D e come si può vedere i livelli effettivamente calano nei mesi invernali e salgono in quelli estivi. Il dato rilevante è che, confrontando il grafico 2 col grafico 3 che illustra i livelli di irraggiamento solare si nota che i livelli di Vitamina D circolanti non sono direttamente proporzionali all'irraggiamento solare e quindi alla possibile esposizione solare. Si conferma quindi anche il fatto che il tessuto adiposo accumula e rilascia nel tempo questo importante metabolita.

Grafico 2. Adattato da Mutton (2013). Variazioni mensili della Vitamina D.

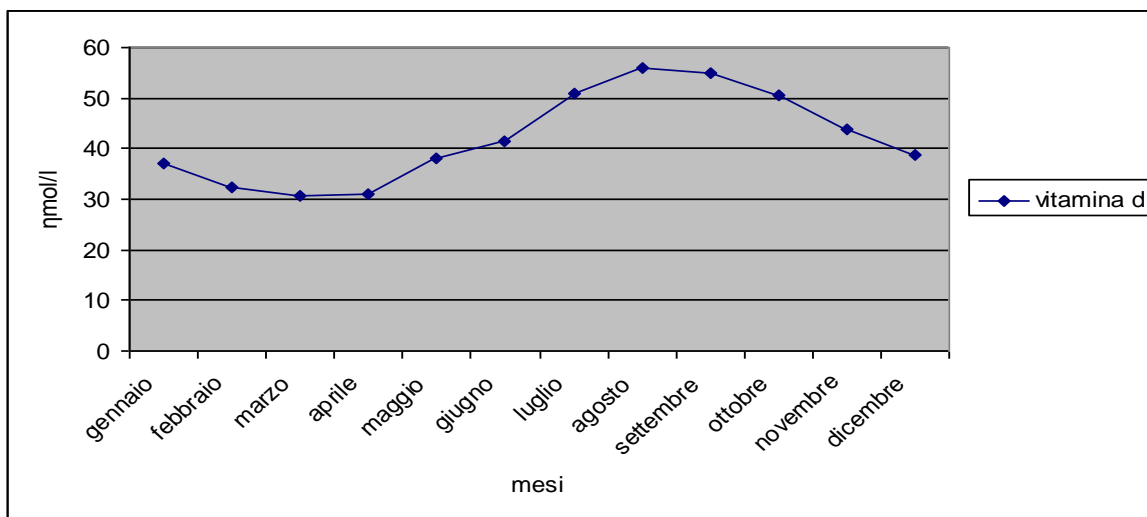
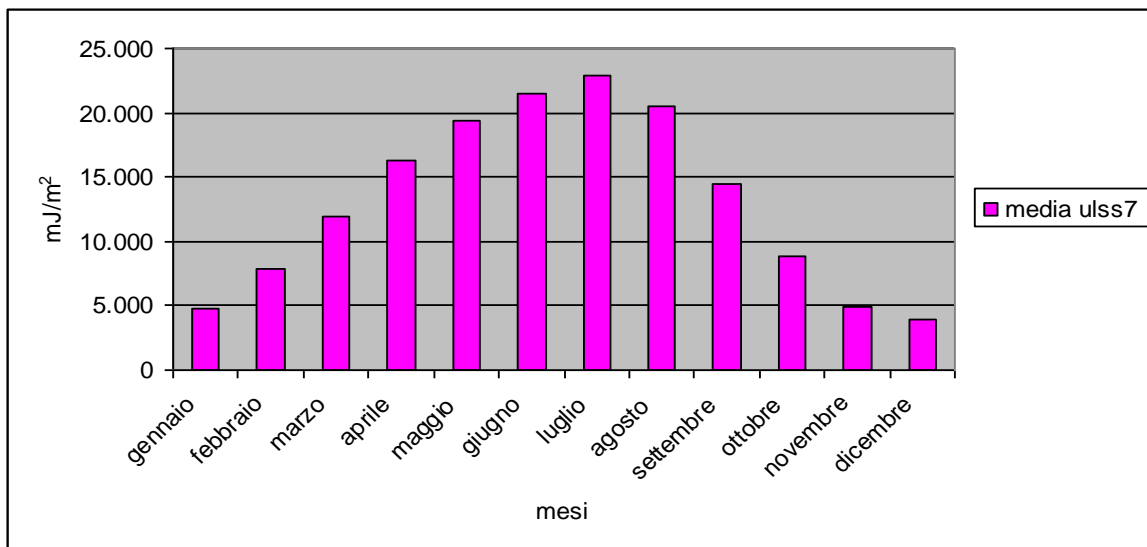


Grafico 3. Variazioni mensili dell'irraggiamento solare.

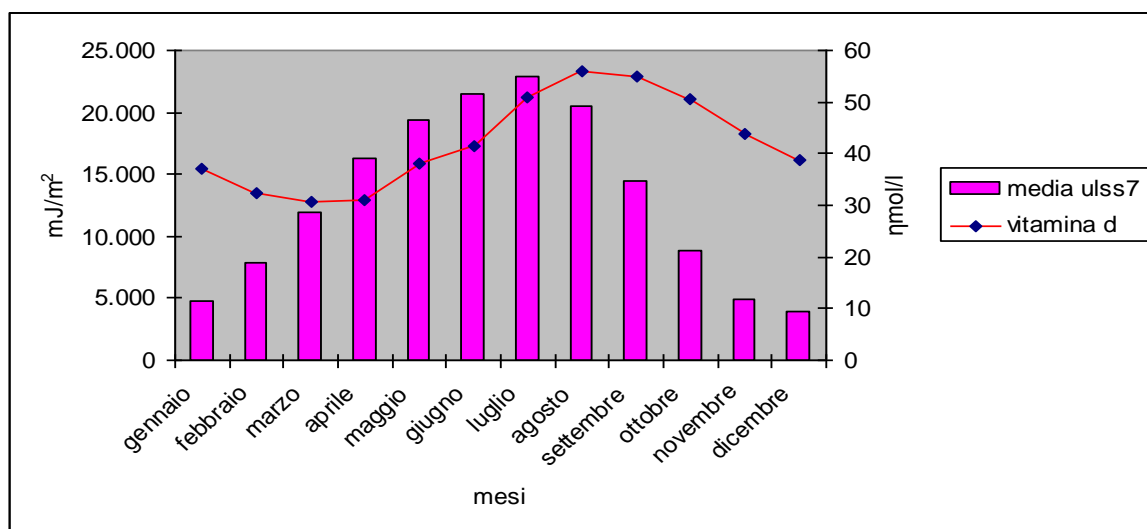


Per dare maggiore chiarezza i due grafici soprastanti sono stati uniti nel grafico 4, potendo così osservare meglio la non diretta proporzionalità fra l'esposizione solare e i livelli di Vitamina D; in particolare si nota che nonostante l'irraggiamento cali bruscamente dopo Agosto i livelli di Vitamina D calano più dolcemente.

A luglio, periodo di massimo irraggiamento, si hanno 22928 mJ/m² mentre a dicembre, periodo di minimo irraggiamento, si hanno 3954 mJ/m²; il sole invernale irradia quindi un quinto rispetto a quello estivo. Ma la vitamina non varia di un quinto dall'estate all'inverno bensì neanche della metà: da 56,05 ηmol/l a 30,55 ηmol/l (nei mesi di agosto e marzo rispettivamente).

Sarebbe quindi lecito aspettarsi che con una maggiore esposizione al sole nei mesi estivi, con tutte le precauzioni del caso, e dove possibile anche in quelli invernali giovi all'aumento della Vitamina D circolante nel sangue.

Grafico 4. Variazioni mensili di Vitamina D e irraggiamento solare.



I dati riguardanti l'irraggiamento solare sono stati reperiti grazie alla pubblicazione da parte dell'Agenzia regionale per la prevenzione e protezione ambientale del veneto ([ARPAV], 2013) sul suo sito dei valori medi per mese registrati dalle apposite stazioni meteo presenti a Vittorio Veneto, Farra di Soligo, Gaiarine, Vazzola, Conegliano negli anni 2010, 2011, 2012, 2013. Tali dati sono stati elaborati su Excel facendo prima la media aritmetica delle varie stazioni mese per mese di ogni anno e poi facendo la media, sempre

aritmetica, mese per mese dei 4 anni presi in esame. Per un'eventuale consultazione vedere l'Allegato 1.

5.1 Analisi di letteratura

Buona parte degli articoli (8 su 13) presi in considerazione (Ahearn, Shaukat, Flanders, Rutherford & Bostick, 2012; Byers, Rowlands, Beildeck & Bong, 2012; Klampfer, 2014; Ma, Zhang, Wang, Yang, Liu & Qin, 2011; Stubbins, Hakeem & Nunez, 2012; van der Rhee, Coebergh & de Vries, 2013; Yin, Grandi, Raum, Haug, Arndt & Brenner, 2011; Zhang & Giovannucci, 2011) afferma che alti livelli di Vitamina D sono inversamente correlati col rischio di avere un tumore al colon retto confermando l'ipotesi enunciata da Hopkins et al. (2011). Quando si comincia a guardare i livelli precisi del metabolita però i numeri cambiano da articolo a articolo, sebbene senza grandi differenze.

Partendo dal 2009 troviamo che Zhou, Stoitzfus e Swan (2009) dichiarano che 1000 UI al giorno portano ad avere più di 80 nmol/l che sono sufficienti a ridurre il rischio di cancro al colon-retto di quasi il 50%. Yin et al. (2011) sostengono che 50 nmol/l in più possono ridurre il rischio di adenoma al colon-retto fino al 43% mentre Ma et al. (2011) affermano che avere più di 82,5 nmol/l nel sangue portano ad avere un rischio dimezzato rispetto ad avere meno di 30 nmol/l circolanti.

Zhang et al. (2011) dichiarano che 1000/2000 UI al giorno determinano 75 nmol/l che risultano importanti per la prevenzione mentre Stubbins et al. (2012) assicurano che 2000 UI al giorno portano ad avere almeno 75 nmol/l che corrispondono a una riduzione del 25% della possibilità di morire per un tumore al colon-retto e che 95 nmol/l riducono del 55% il rischio di avere la neoplasia. Infine Mohr, Gorham, Kim, Hofflich, Cuomo e Garland (2015) asseriscono che bastano 100 nmol/m per abbassare il rischio e consigliano un valore ottimale di Vitamina D compreso fra 75 nmol/l e 200 nmol/l.

Quindi per ottenere un valore sufficiente di Vitamina D sierica che come indicato già nel sottoparagrafo 4.1 e come confermato da letteratura è > 75 nmol/l, basterebbe esporsi al sole per meno di 20 minuti (SIOMMMS, 2011); e nei mesi estivi sicuramente e in parte in quelli autunnali e primaverili questa appare una soluzione di non difficile attuazione.

Alla luce delle affermazioni di alcuni articoli analizziamo ora meglio il collegamento fra Vitamina D e luce solare poiché pur essendo assodato che il sole è fondamentale nella

produzione della Vitamina D vi sono dichiarazioni che suggeriscono come siano i raggi UVB o la Vitamina D prodotta esclusivamente dai raggi UVB ad avere effetti protettivi nei confronti del tumore al colon retto.

Rawson et al. (2012) propendono per l'ipotesi che sia la Vitamina D prodotta grazie alla radiazione solare ad avere effetti oncoprotettivi, Mohr et al. (2015) asseriscono che siano i raggi UVB ad essere inversamente correlati col cancro al colon retto e afferma inoltre che le regioni più calde, con più irraggiamento solare, siano quelle col minor rischio di contrarre un tumore al colon retto e viceversa; inoltre dichiara che la mortalità nelle persone con una neoplasia al colon retto è diminuita se queste hanno alti livelli di Vitamina D.

Van der Rhee et al. (2013) sostengono le asserzioni precedenti ribadendo che un'esposizione continua al sole riduce il rischio di un tumore al colon retto, esponendo anche il fatto che esperimenti su animali dimostrano che i raggi UVB sono più efficaci della Vitamina D nella prevenzione del cancro al colon retto.

Ma come si spiega l'attività preventiva e curativa della Vitamina D nei confronti del tumore al colon retto?

Zhou et al. (2009) dichiarano che le cellule epiteliali del colon-retto, e quindi quelle tumorali di partenza hanno il VDR, che permette un legame specifico al calcitriolo che può così svolgere le sue funzioni antitumorali con effetto autocrino. Yin et al. (2011) confermano che le cellule del colon sono dotate del VDR e che tramite questo recettore il calcitriolo, ovvero la Vitamina D attiva, influenza la differenziazione, l'apoptosi e l'inibizione della proliferazione.

Klampfer (2014) ribadisce le dichiarazioni precedenti e anzi afferma che il calcitriolo, oltre a placare l'infiammazione, è da considerarsi specificatamente protettivo verso il tumore al colon retto e spiega anche come: il calcitriolo si lega alle cellule tumorali, chiaramente tramite il VDR, e qua può svolgere le sue funzioni attraverso due vie, la classica e la non classica. La classica è praticamente quanto spiegato prima ovvero che gli effetti del calcitriolo, o $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, si hanno con effetti autocrini diretti di induzione dell'arresto del ciclo cellulare, promozione della differenziazione e dell'apoptosi (Ahearn et al., 2012). La non classica invece prevede un'intersezione del metabolita con la via di trasduzione Wnt/ β -catenin (Byers et al., 2012; Rawson et al., 2012), normalmente questa via non è attivata mentre già nei primi stadi tumorali lo è e anzi la sua attivazione è un potente meccanismo

di oncogenesi (MacDonald et al., 2009; Rawson et al., 2012; Stubbins et al., 2012). Fisiologicamente il complesso Wnt è inattivo ma quando le proteine addette alla sua inattivazione non funzionano esso si attiva e ciò porta ad un accumulo di β -catenin che determina un cambiamento nelle relazioni cellulari e nell'espressione dei geni e quindi all'oncogenesi (Byers et al., 2012).

Due studi in particolare (Byers et al., 2012; Stubbins et al., 2012) mettono in luce come il VDR e la Wnt/ β -catenin siano correlati: la Wnt/ β -catenin è inattivata dalla Vitamina D tramite il VDR ma allo stesso tempo questo complesso trasduzionale attiva sia il meccanismo inibente del VDR sia l'espressione di geni che sopprimono il VDR; l'oncogenesi viene favorita quindi quando quest'ultimo processo di regolazione viene a destabilizzarsi.

Come si evince da letteratura quindi (Byers et al., 2012; Klampfer, 2014; Rawson et al., 2012) la Vitamina D regola i meccanismi sopracitati (la Wnt/ β -catenin) ed è per questo che svolge un'azione oncoprotettiva quando presente in quantità sufficiente.

6. Discussione e conclusioni

Le conclusioni a cui si è giunti sono le seguenti:

- la popolazione dell'Ulss 7 è in media in stato di ipovitaminosi, che si aggrava nei mesi invernali
- per ovviare a tale problema potrebbe bastare una maggiore esposizione al sole
- alti livelli di Vitamina D sono inversamente correlati al rischio di avere un tumore al colon retto
- tali livelli pare sia meglio raggiungerli con l'esposizione solare
- la Vitamina D è oncoprotettiva in quanto regola meccanismi di oncogenesi
- la popolazione dell'Ulss 7 ha un rischio più elevato di avere un tumore al colon retto rispetto ad altre popolazioni residenti in altre parti d'Italia, specie al Sud (AIRTUM & AIOM, 2013)

Le affermazioni sopra esposte però, presentano alcuni limiti. Ad esempio non è riportato un collegamento preciso fra quantità di irraggiamento solare e produzione di Vitamina D.

Non c'è dubbio che più sole si prende più Vitamina D si produce ma le rispettive quantità non sono state indagate nello specifico in alcun articolo, vista la soggettività in questione, poiché come si accennava nella parte introduttiva la ricezione dei raggi UVB dipende da spessore e pigmentazione dell'epidermide, dall'abitudine all'esposizione, dall'uso di creme protettive mentre la latitudine, l'irraggiamento e la lunghezza d'onda delle radiazioni si possono opportunamente pareggiare in uno studio.

Un altro limite già dichiarato è che non sono stati riportati articoli che non dichiaravano proporzionalità statisticamente significative fra Vitamina D e rischio di tumore al colon retto, ma d'altro canto non ne sono stati trovati che dichiarassero l'opposto, ovvero che non esistono proporzionalità dirette statisticamente significative fra i due argomenti.

In forza delle evidenze trovate (soprattutto 8 revisioni e una meta-analisi negli'ultimi 5 anni) e dal materiale messo in luce da questo lavoro ci si sente di raccomandare l'esposizione al sole per almeno 15 minuti sia nei periodi estivi che nelle mezze stagioni e a tutte le età, ove ciò sia possibile ovviamente. È infatti altamente probabile (dipende dai fattori soggettivi) che tale esposizione negativizzi la possibilità di avere un tumore al colon retto, senza contare gl'altri benefici dovuti alla Vitamina D, ricordiamo primo fra tutti l'omeostasi minerale e scheletrica dell'organismo e quindi anche la prevenzione dell'osteoporosi.

BIBLIOGRAFIA

Ahearn, T. U., Shaukat, A., Flanders, W. D., Rutherford, R. E., & Bostick, R. M. (2012). A randomized clinical trial of the effects of supplemental calcium and vitamin D3 on the APC/beta-catenin pathway in the normal mucosa of colorectal adenoma patients. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, 5(10), 1247-1256.

AIRC. (2014). *Tumore colon-retto*. Disponibile in:

<http://www.airc.it/tumori/tumore-al-colon-retto.asp> [29 agosto 2015]

AIRTUM e AIOM. (2013). *I numeri del cancro in Italia 2013*. Disponibile in:

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2250_allegato.pdf [27 agosto 2015]

ARPAV. (2013). *Dati meteorologici ultimi anni*. Disponibile in:

http://www.arpa.veneto.it/bollettini/storico/Mappa_2013_RADSOL.htm [29 agosto 2015]

Byers, S. W., Rowlands, T., Beildeck, M., & Bong, Y. S. (2012). Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 13(1), 31-38.

Dipartimento di Prevenzione. (2015). *Bollettino Epidemiologico Locale*. Disponibile in:

http://www.ulss7.it/magnoliaPublic/istituzionale/notizie-e-comunicazione/Studi-e-ricerche/contenutidx/04/content_files/file0/BEL_2014.pdf [27 agosto 2015].

Garante per la protezione dei dati personali. (2012). Autorizzazione generale al trattamento di dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica. *Gazzetta Ufficiale*, n.72, 26-03-2012. Disponibile in :

http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.data PubblicazioneGazzetta=2012-03-26&atto.codiceRedazionale=12A03185&elenco30giorni=false [29 agosto 2015]

Holick, M. F., Chen, T. C., Lu, Z., & Sauter, E. (2007). Vitamin D and skin physiology: A D-lightful story. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 22 Suppl 2, 28-33.

Hopkins, M. H., Owen, J., Ahearn, T., Fedirko, V., Flanders, W. D., Jones, D. P., et al. (2011). Effects of supplemental vitamin D and calcium on biomarkers of inflammation in colorectal adenoma patients: A randomized, controlled clinical trial. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, 4(10), 1645-1654.

Istituto nazionale di statistica. (2012). *Mortalità per territorio di residenza*. Disponibile in: http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_CMORTE1_RES&Lang= [27 agosto 2015].

Klampfer, L. (2014). Vitamin D and colon cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 6(11), 430-437.

Ma, Y., Zhang, P., Wang, F., Yang, J., Liu, Z., & Qin, H. (2011). Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: A systematic review of prospective studies. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(28), 3775-3782.

MacDonald, B. T., Tamai, K., & He, X. (2009). Wnt/beta-catenin signaling: Components, mechanisms, and diseases. *Developmental Cell*, 17(1), 9-26.

Ministero della Salute. (2014). *Screening per il cancro del colon-retto*. Disponibile in: http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=24&area=Screening [29 agosto 2015]

Ministro della Sanità. (1995). Regolamento concernente l'individuazione della figura e del relativo profilo professionale dell'infermiere. *Gazzetta Ufficiale*, n.6, 9-1-1995. Disponibile in: <http://www.normattiva.it/atto/caricaDettaglioAtto?atto.dataPubblicazioneGazzetta=1995-01-09&atto.codiceRedazionale=095G0001¤tPage=1> [27 agosto 2015]

Mohr, S. B., Gorham, E. D., Kim, J., Hofflich, H., Cuomo, R. E., & Garland, C. F. (2015). Could vitamin D sufficiency improve the survival of colorectal cancer patients? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 148, 239-244.

Mutton, G., Gennaro, R., Marcon, G. (2013). VALUTAZIONE DELLA CONCENTRAZIONE DI VITAMINA D NELLA POPOLAZIONE DI UN'AREA DELLA PROVINCIA DI TREVISO.

Rawson, J. B., Sun, Z., Dicks, E., Daftary, D., Parfrey, P. S., Green, R. C., et al. (2012). Vitamin D intake is negatively associated with promoter methylation of the wnt antagonist gene DKK1 in a large group of colorectal cancer patients. *Nutrition and Cancer*, 64(7), 919-928.

SIOMMMS. (2011). *Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo*. Disponibile in:

<http://www.siomms.it/wp-content/uploads/2014/07/Linee-Guida-SIOMMMS-Vit-D-Reumatismo-2011.pdf> [28 agosto 2015]

Stubbins, R. E., Hakeem, A., & Nunez, N. P. (2012). Using components of the vitamin D pathway to prevent and treat colon cancer. *Nutrition Reviews*, 70(12), 721-729.

van der Rhee, H., Coebergh, J. W., & de Vries, E. (2013). Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 49(6), 1422-1436.

Yin, L., Grandi, N., Raum, E., Haug, U., Arndt, V., & Brenner, H. (2011). Meta-analysis: Serum vitamin D and colorectal adenoma risk. *Preventive Medicine*, 53(1-2), 10-16.

Zhang, X., & Giovannucci, E. (2011). Calcium, vitamin D and colorectal cancer chemoprevention. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 25(4-5), 485-494.

Zhou, G., Stoitzfus, J., & Swan, B. A. (2009). Optimizing vitamin D status to reduce colorectal cancer risk: An evidentiary review. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 13(4), 3-17.

ALLEGATI

Allegato 1. Irraggiamento solare (mJ/m²) registrato dalle stazioni presenti sul territorio dell'Ulss 7.

2013	gennaio	febbraio	marzo	aprile	maggio	Giugno	luglio	agosto	settembre	ottobre	novembre	dicembre
vittorio veneto	4.060	7.550	8.699	12.615	15.209	21.634	23.225	20.079	14.872	6.558	4.944	4.487
farra di soligo	3.898	7.362	8.574	12.623	15.583	21.937	22.743	19.944	14.343	6.368	5.014	4.368
conegliano	3.937	7.507	9.050	13.979	16.262	22.884	23.941	20.602	14.809	6.916	5.342	4.485
vazzola	3.871	7.792	9.251	14.703	16.793	24.159	24.712	21.022	15.102	7.157	5.280	4.283
gaiarine	3.637	7.284	8.823	14.448	16.138	22.890	23.801	20.302	14.626	7.067	5.256	4.330
media ulss7	3.881	7.499	8.879	13.674	15.997	22.701	23.684	20.390	14.750	6.813	5.167	4.391

2012	gennaio	febbraio	marzo	aprile	maggio	Giugno	luglio	agosto	settembre	ottobre	novembre	dicembre
vittorio veneto	6.450	8.736	14.977	13.027	20.166	20.775	22.330	21.063	13.388	7.967	4.627	4.132
farra di soligo	5.851	8.693	14.642	13.686	20.684	20.610	22.099	20.629	13.014	8.014	4.318	3.971
conegliano	6.554	9.241	15.427	14.583	21.418	22.461	24.322	21.605	13.090	7.984	4.614	4.018
vazzola	6.207	9.205	15.272	14.772	22.086	22.368	23.932	21.607	13.881	8.562	4.680	3.894
gaiarine	5.993	9.033	15.051	14.260	21.038	21.312	22.940	21.162	13.339	8.248	4.574	3.822
media ulss7	6.211	8.982	15.074	14.066	21.078	21.505	23.125	21.213	13.342	8.155	4.563	3.967

2011	gennaio	febbraio	marzo	aprile	maggio	Giugno	luglio	agosto	settembr e	ottobre	novembr e	dicembr e
vittorio veneto	4.635	7.651	12.495	18.243	22.935	19.545	21.085	20.554	15.638	10.767	6.451	4.044
farra di soligo	5.400	8.795	12.310	18.497	23.034	19.762	21.372	20.717	15.056	10.578	5.998	3.795
conegliano	4.469	8.443	12.930	18.507	24.013	21.187	22.739	21.682	15.432	10.957	6.626	4.100
vazzola	4.210	8.411	13.101	18.973	24.162	20.949	22.673	22.162	15.887	11.034	6.268	3.944
gaiarine	4.356	8.538	12.689	18.962	23.124	20.190	21.554	20.943	14.924	10.558	6.284	3.797
media ulss7	4.614	8.368	12.705	18.636	23.454	20.327	21.885	21.212	15.387	10.779	6.325	3.936

2010	gennaio	febbraio	marzo	aprile	maggio	Giugno	luglio	agosto	settembr e	ottobre	novembr e	dicembr e
vittorio veneto	4.481	6.760	10.585	18.193	15.788	20.441	22.619	18.542	13.963	8.813	3.295	3.433
farra di soligo	4.449	6.695	11.349	19.133	18.169	21.989	23.597	19.289	14.427	9.695	3.803	3.934
conegliano	4.545	6.601	10.883	18.654	17.240	21.107	23.183	19.237	13.917	9.343	3.567	3.453
vazzola	4.553	6.504	11.152	18.566	17.096	21.353	21.892	18.591	14.171	9.622	3.623	3.280
gaiarine	4.610	6.703	11.688	19.794	17.664	22.507	23.804	20.049	14.324	9.965	3.471	3.500
media ulss7	4.528	6.653	11.131	18.868	17.191	21.479	23.019	19.142	14.160	9.488	3.552	3.520

media ulss7 anni precedenti	gennaio	febbraio	marzo	aprile	maggio	Giugno	luglio	agosto	settembre	ottobre	novembre	dicembre
	4.808	7.875	11.947	16.311	19.430	21.503	22.928	20.489	14.410	8.809	4.902	3.954