VITAMINA D
A SOSTEGNO DELLA NOSTRA PELLE

GITi
Gruppo Interesse Oncologia Ticino

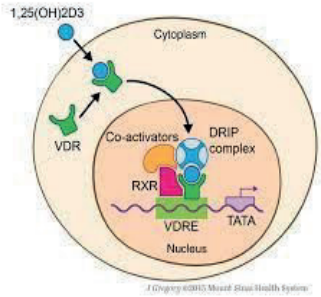
Onkologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologiche Svizzera

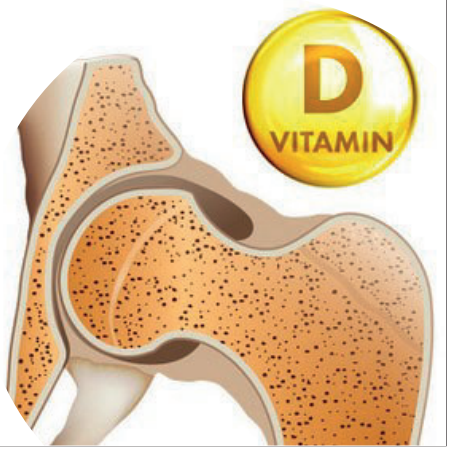
Dott. Matteo Somaini - Biologo nutrizionista
tel. +39 3804356880 mail: matteo.somaini93@gmail.com

17 novembre 2022
Centro eventi Cadempino

VITAMINA D. . . NON SOLO VITAMINA. . .

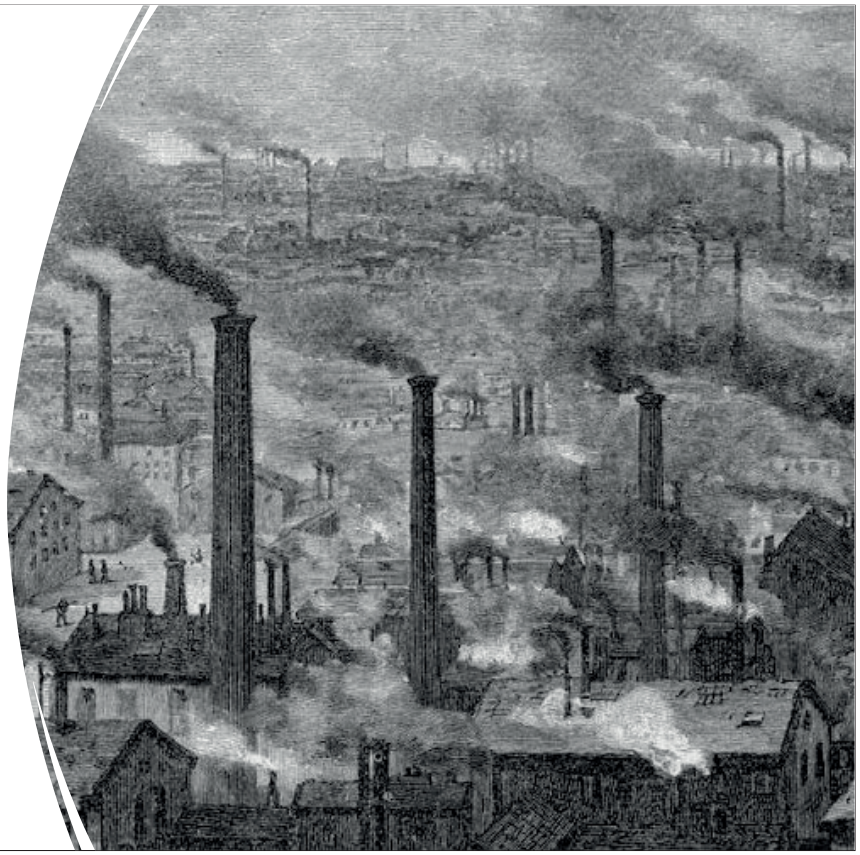
- È un <u>ormone</u> → tutte le **cellule** del nostro corpo hanno **recettori per la vitamina D.**
- Regola: **metabolismo**, **sistema cardiovascolare**, sistema **nervoso**, sistema **immunitario.**
- Agisce su circa **2000 geni** (6% del genoma umano).





STORIA DELLA VITAMINA D RIVOLUZIONE INDUSTRIALE E RACHISTISMO

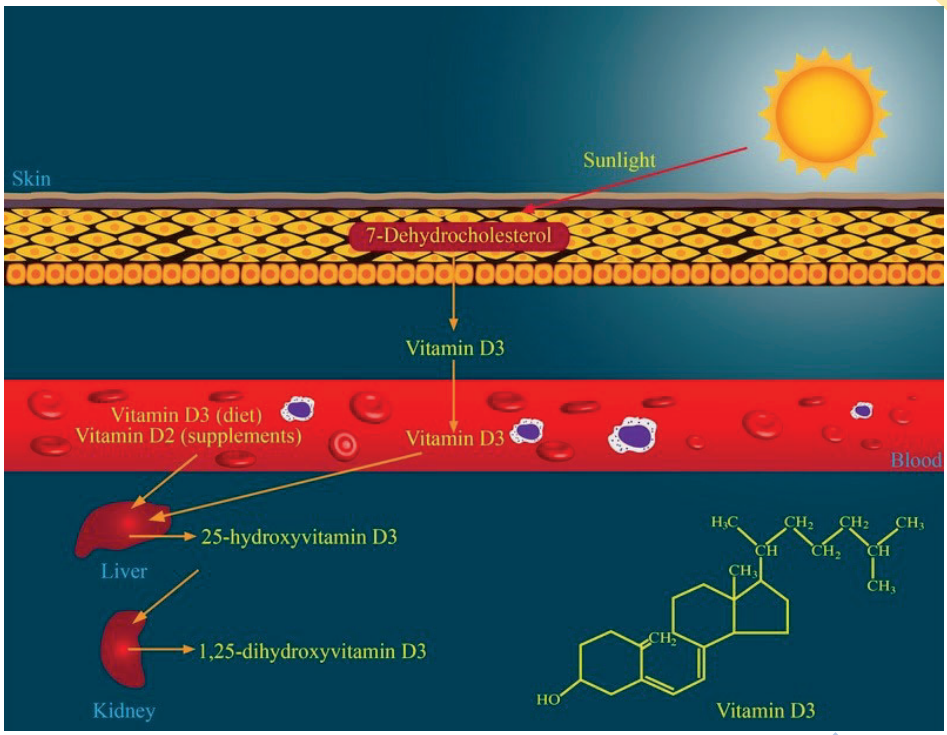
- Gran Bretagna e Nord Europa → **rachitismo** in bambini piccoli.
- **Rivoluzione industriale** → persone si sono ammassate in città.
- 1820 → medico polacco ipotizzò la **mancanza di sole** come causa del rachitismo → portò bambini malati in campagna → bambini guarivano.
- **Umori malsani** nell'aria delle città → **salasso**.
- Ancora agli inizi del 1900 4 bambini su 5 si ammalavano di rachitismo.

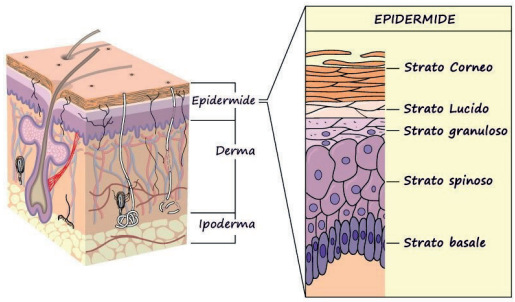


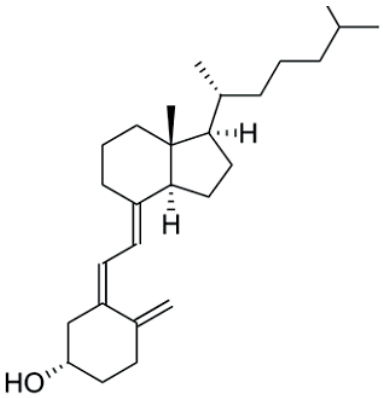
- 1920 medico tedesco → **fototerapia** (raggi UV) con lampada a mercurio.
- 1930 ospedali tedeschi → ***solarium*** sui loro tetti per i bambini rachitici.
- Alla fine del 1950 il rachitismo era sparito.

PARALLELAMENTE. . .

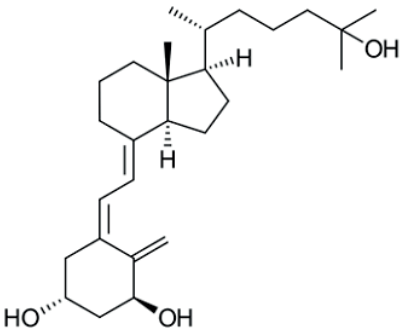
- **Olio di fegato di merluzzo** somministrato nel 1920 dopo pubblicazione di esperimenti su animali di laboratorio affetti da rachitismo.
- Topi di laboratorio con rachitismo → <u>irraggiato il cibo</u> → topi guarivano.
- 1932 Vitamina D2 isolata nei funghi irraggiati.
- 1937 Vitamina D3 identificata nella pelle.
- Alimenti con base di steroli formavano VIT D → **latte fortificato con VIT D.**







COLECALCIFEROLO (non attiva)



CALCITRIOLO (attiva)

CARATTERISTICHE VITAMINA D

LIPOSOLUBILE → Stoccata principalmente nel grasso sottocutaneo.

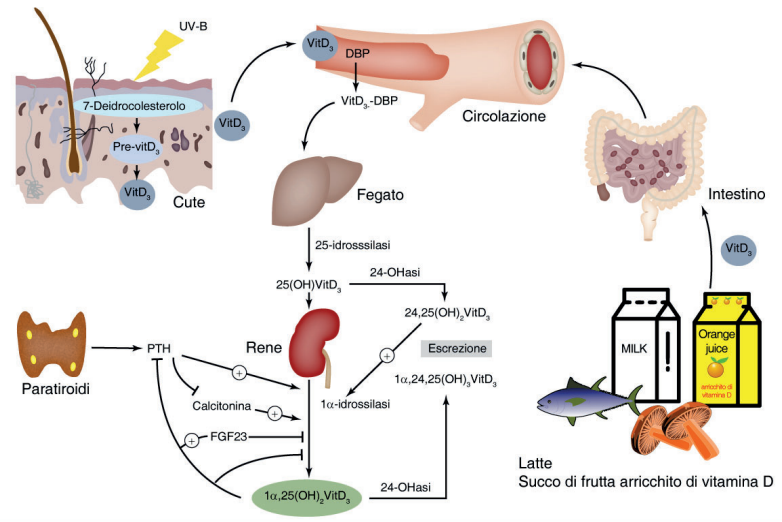
- ✓ VITAMINA D NON ATTIVATA → emivita di qualche mese (RISERVA INVERNALE).
- ✓ VITAMINA D ATTIVATA (CALCITRIOLO) → emivita di qualche ora.

CALCITRIOLO (1,25 D3)

METABOLISMO CALCIO

Aumento dell'assorbimento di calcio a livello intestinale, successivamente prelievo di calcio dalle ossa, il tutto **insieme al PTH** (attiva calcitriolo).

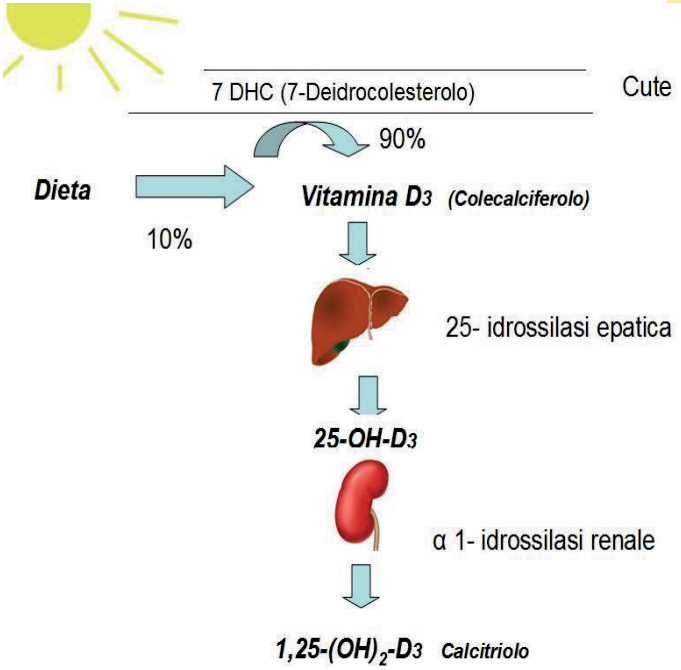
VIT D → non si occupa di **dove va il calcio**, per questo ci pensa la **VIT K2** che sposta il calcio dalle pareti di vasi sanguigni, reni e tessuti molli verso ossa e denti (*attivando osteocalcina e matrix GLA protein*).



Anche se la vitamina D3 può essere trovata nella dieta, il corpo umano è in grado di sintetizzarla con una fotoconversione a livello cutaneo a partire dal 7-deidrocolesterolo; la vitamina D3 è pertanto da considerare un pro-ormone. La latitudine, l'ora del giorno e la stagione dell'anno modificano significativamente la produzione cutanea di vitamina D; inoltre la melanina riduce l'assorbimento di raggi UVB e riduce quindi la sintesi endogena di vitamina D. Infine gli anziani hanno una riduzione delle concentrazioni cutanee del 7-deidro-colesterolo del 70% rispetto ai giovani e quindi sono spesso deficitari di vitamina D.
La vitamina D3 è idrossilata in posizione 25 a livello epatico e alpha idrossilata in posizione 1 a livello renale. Il 25-OH-vitamina D (calcifediolo) è la forma più abbondante di vitamina D circolante ed è trasportato da una proteina specifica (vitamin D binding protein). Oltre che a 1,25-OH-vitamina D (calcitriolo) il calcifediolo può essere convertito a 24,25-OH-vitamina D, un composto molto meno attivo. Legenda: DBP=vitamin D binding protein-proteina legante la vitamina D.

VITAMINA D E ATTIVAZIONE

- La **produzione** di vitamina D attiva (1,25 D3 - **CALCITRIOLO**) **arriva a un plateau** (oltre i 30 ng/mL i reni attivano sempre la stessa quantità di VIT D).
- Esami del sangue cercano la vitamina D inattiva (25-OH-D3), in quanto aumenta in modo proporzionale alla quantità di VIT D disponibile.

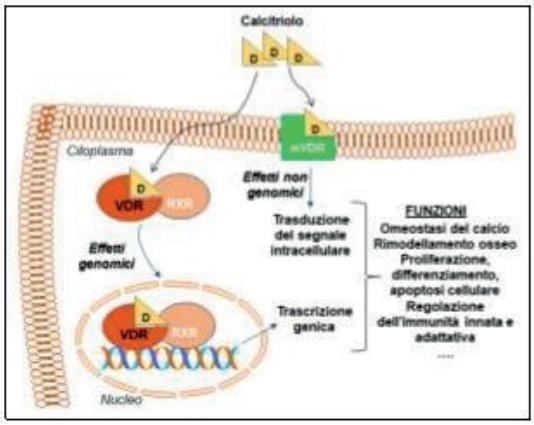


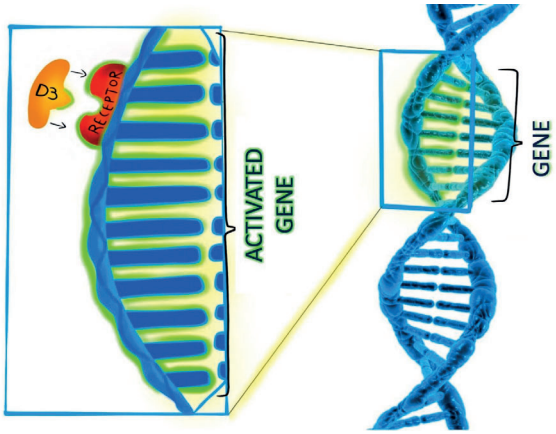
- **TUTTE LE CELLULE DEL NOSTRO ORGANISMO SONO IN GRADO DI ATTIVARE LA VIT D AL LORO INTERNO** (agisce localmente).

ESPRESSIONE GENETICA

RECETTORI NUCLEARI (VDR) → se attivati agiscono da fattori di trascrizione.

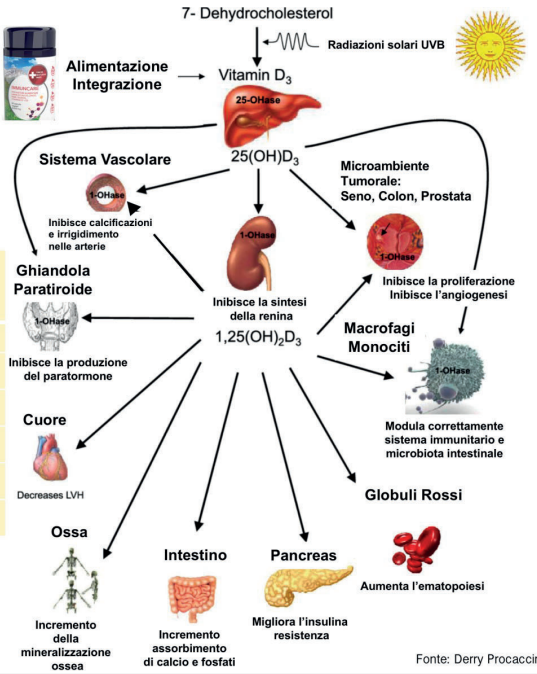
LIVELLO EPIGENETICO e su **RNA.**

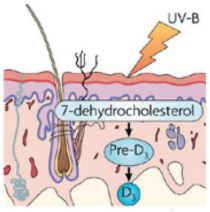




FUNZIONI VITAMINA D

Alimentazione
Integrazione





PRINCIPIO ATTIVO 25(OH)D NEL SIERO ng/ml	nmoles/L	DESCRIZIONE NUTRIZIONALE
<5	<12	DEFICIENZA SEVERA
5-10	12-25	DEFICIENZA
10-20	25-50	INSUFFICIENZA
20-30	50-75	STATO MARGINALE
30-60	**75-150**	**SUFFICIENZA**
>150	>375	RISCHIO DI TOSSICITÀ

Rif. Tabella: Exp Biol. Med 235:1034-1045 (2010)
Amer J Clin Nutrition 88:491S-499S (2008)

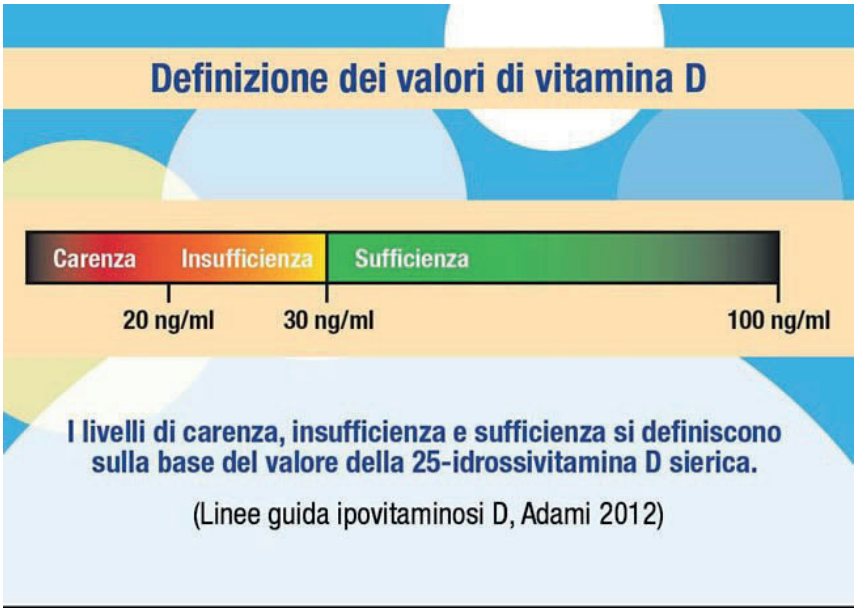
DEFICIT DI VITAMINA D CAUSE PRINCIPALI :

1. INSUFFICIENTE ESPOSIZIONE UVB
2. INFIAMMAZIONE INTESTINALE
3. INSUFFICIENZA RENALE
4. ABUSO DI ALCOL
5. MEDICAMENTI (ES. GLUCOCORTICOIDI)
6. OBESITÀ
7. CARENZA DI MINERALI (ES. Mg)

Fonte: Derry Procaccini, Director of Scientific Advisory Board, Swiss Natural Med

VALORI OTTIMALI

- ✓ **40-60 ng/dL** di VIT D → **valore ottimale.**
- ✓ Corrisponde a **15.000-20.000 UI al giorno.**



ASSUNZIONE DI VITAMINA D RACCOMANDATA DAL COMITATO DELLE LINEE GUIDA DELL'ENDOCRINE SOCIETY

Età	Dose Giornaliera Massima Raccomandata
0 - 12 mesi	2.000 UI
1 - 18 anni	4.000 UI
Maggiore di 18 anni	10.000 UI
Gravidanza (18+ anni)	10.000 UI
Allattamento (18+ anni)	10.000 UI

Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,July2011,96(7):1911–1930.

S I N U

SOCIETÀ ITALIANA DI NUTRIZIONE UMANA

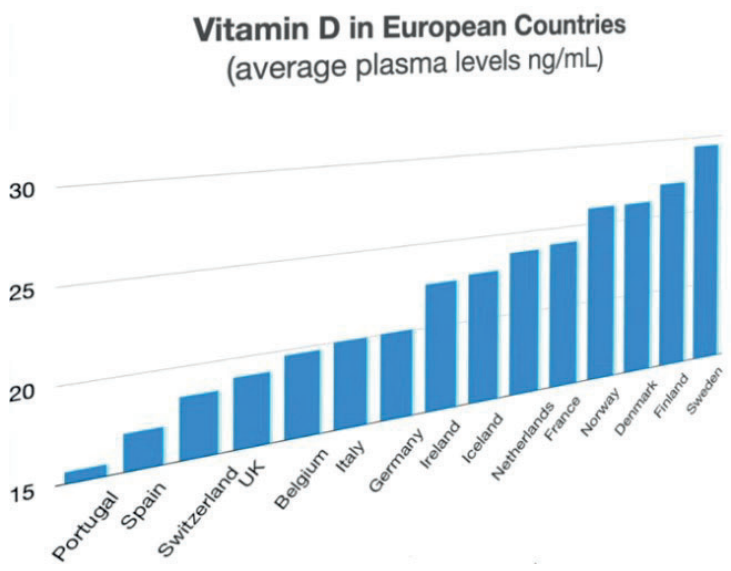
Associazione senza fini di lucro

DOSE GIORNALIERA RACCOMANDATA – per avere una concentrazione plasmatica di VIT D di: 20-30 ng/mL

- ✓ 15 µg (600 UI) per uomini e donne da 18 a 74 anni.
- ✓ 20 µg (800 UI) per uomini e donne >75 anni.

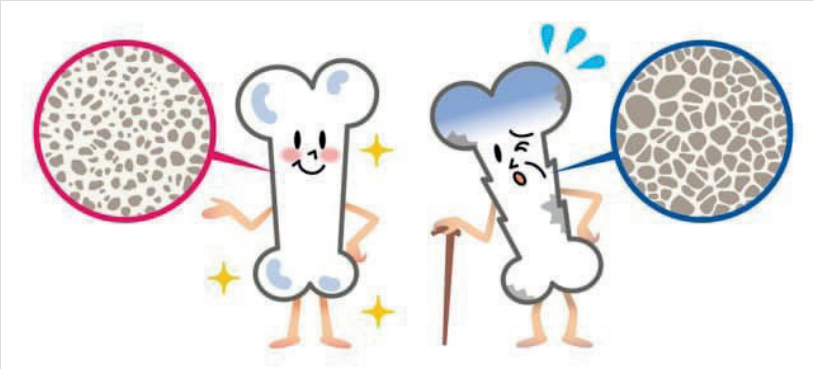
CONCENTRAZIONE PLASMATICA MEDIA DI VITAMINA D IN ITALIA

- Tutti i **Paesi europei hanno una concentrazione media di VIT D < 30 ng/mL.**
- I paesi del Nord Europa hanno livelli più elevati di VIT D.



Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. A Spiro and J L Buttriss. 2014. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. Paul Lips et al. 2019

CARENZA DI VITAMINA D

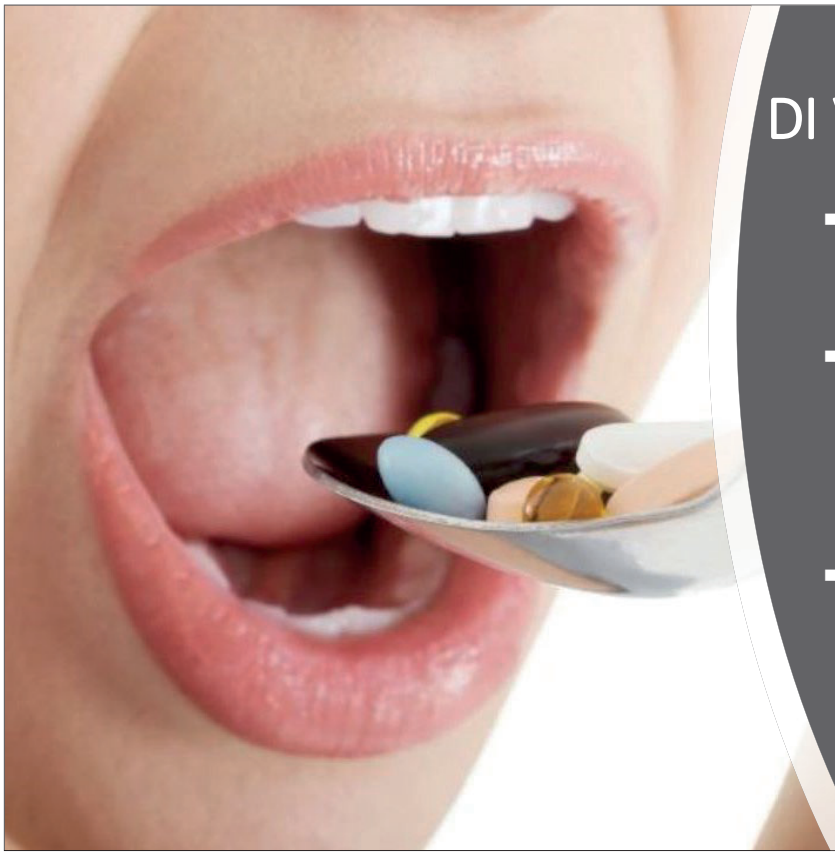


BAMBINI

- Rachitismo.

ADULTI

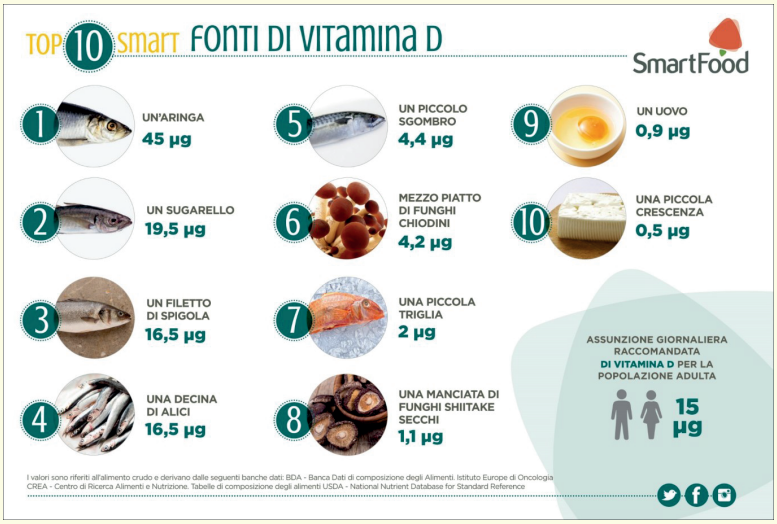
- Osteoporosi (perdita di densità ossea).
- Osteomalacia (ossa non sufficientemente calcificate, ossa molli).



ECCESSO DI VITAMINA D (> 150 ng/mL)

- **Demineralizzazione ossea, ipercalcemia, ipercalciuria o nefrocalcinosi con insufficienza renale**.
- **Preoccupazioni** per la vitamina D tossicità in passato sono state causate da **sovradosaggi massicci** nell'intervallo da 50 000 a 150 000 UI al giorno **per lungo termine**.
- Secondo la *National Academy of Sciences*, **nessun rischio noto per la salute è associato a dosaggi di vitamina D normalmente utilizzati**.

VITAMINA D NEGLI ALIMENTI



La vitamina D è **poco presente negli alimenti**.

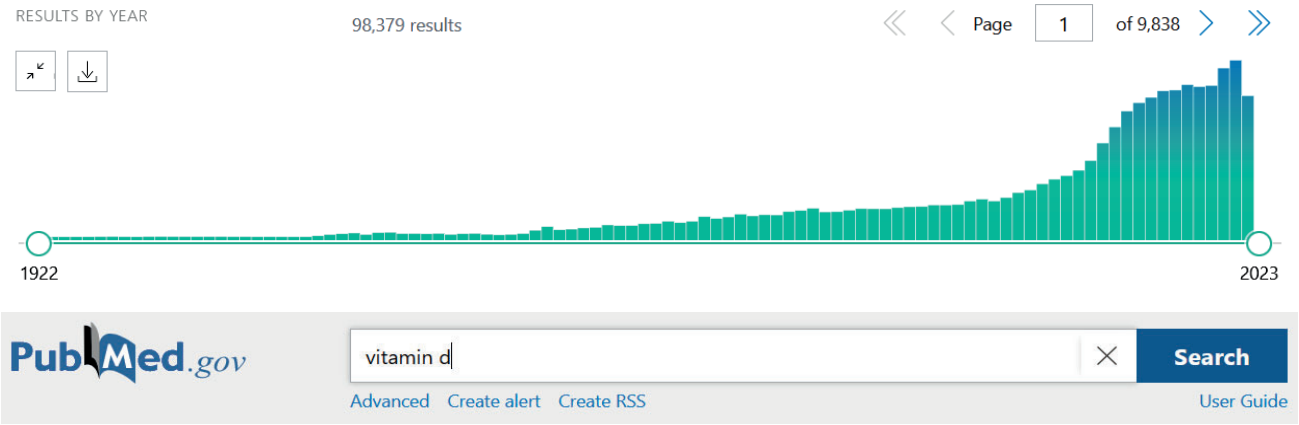
FUNGHI

Hanno benefici effetti anti-infiammatori e antiossidanti e contengono vitamina D.

Essiccarli al sole. .

Martin KR. The bioactive agent ergothioneine, a key component of dietary mushrooms, inhibits monocyte binding to endothelial cells characteristic of early cardiovascular disease. J Med Food 010;13:1340–6. 102. Jo Feeney M, Miller AM, Roupas P. Mushrooms— biologically distinct and nutritionally unique: exploring a "third food kingdom". Nutr Today 2014;49:301–7.

PUBMED. . . VITAMIN D



VITAMINA D E MALATTIE

Suscettibilità infezioni

Sviluppo tumorale

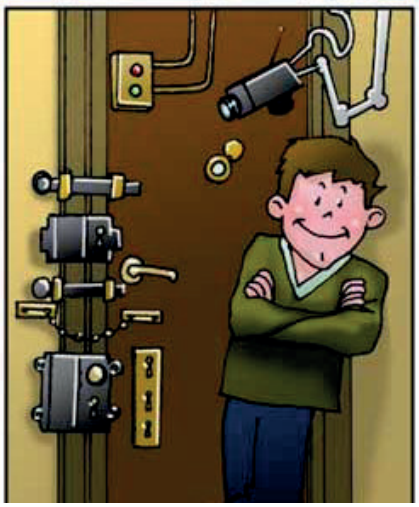
Malattie autoimmuni

INFEZIONI

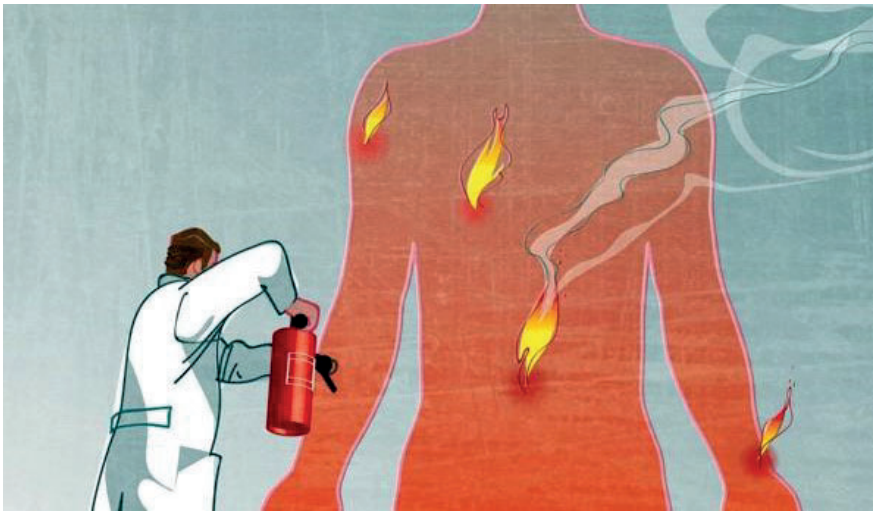
- **Prevenzione** di qualunque tipo di **infezione**.
- Nei **soggetti con <10 ng/mL** di VIT D, i **supplementi** di VIT D **riducono i raffreddori e l'influenza del 70%**.
- Avere livelli di **VIT D <38 ng/mL** porta a un'**incidenza triplicata di infezioni del tratto respiratorio**.
- I **Bambini** con supplemento giornaliero di **1200 UI** (stagione invernale) di VIT D hanno un'**incidenza di influenza dimezzata** rispetto a gruppo placebo. Fra i bambini asmatici gli attacchi sono meno ricorrenti.

Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. Adrian R Martineau et al. 2017. Serum 25-Hydroxyvitamin D and the Incidence of Acute Viral Respiratory Tract Infections in Healthy Adults. James R. Sabetta et al. 2014. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. Mitsuyoshi Urashima et al. 2009

VITAMINA C O VITAMINA D ?



- **Vitamina D** serve al sistema immunitario in «**prevenzione**».
- Vitamina C serve nel caso di infezioni in corso o in procinto di svilupparsi.



VITAMINA D – REGOLATRICE DELL'INFIAMMAZIONE

Pazienti con COVID19

60.000 UI VIT D al giorno **per 10 giorni** fino a portare livelli di VIT D oltre 80 ng/mL.

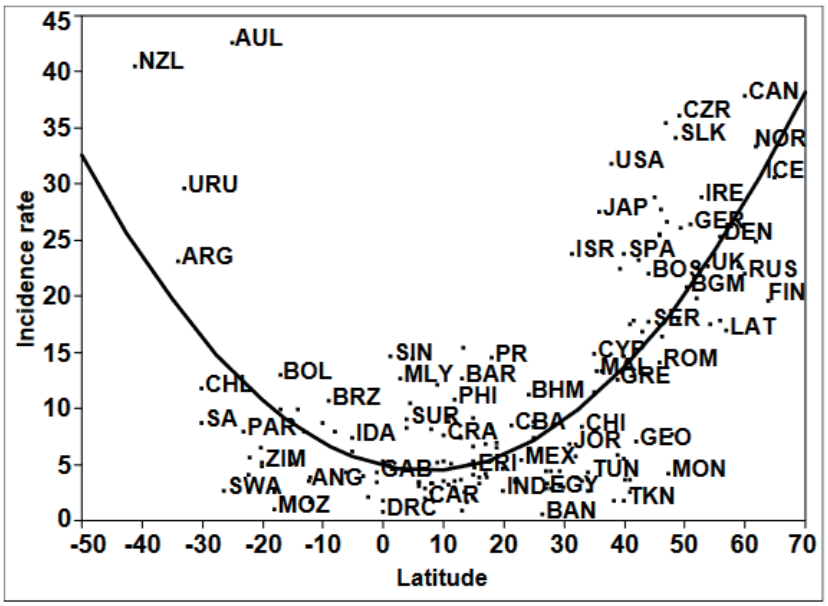
RIDUZIONE INFIAMMAZIONE!

Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. Maheshwar Lakkireddy et al. 2021

TUMORI (SENO, COLON, LEUCEMIA, PROSTATA ECC)

Correlazione latitudine-dipendente

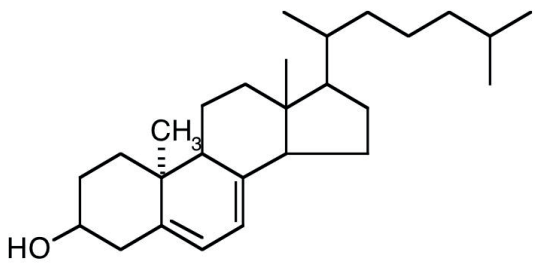
Colorectal cancer incidence rates, by latitude adjusted for population density, males, 2000



Mapping vitamin d deficiency, breast cancer, and colorectal cancer. january 2005. sharif mohrsharif mohrcedric f. garlandedward d. gorham frank c. garland
UV, latitude, and spatial trends in prostate cancer mortality: all sunlight is not the same (United States). Gary G Schwartz, Carol L Hanchette. 2006
Low Cloud Cover-Adjusted Ultraviolet B Irradiance Is Associated with High Incidence Rates of Leukemia: Study of 172 Countries. Raphael E Cuomo, Cedric F Garland, Edward D Gorham, Sharif B Mohr. 2015.

VITAMINA D E CANCRO

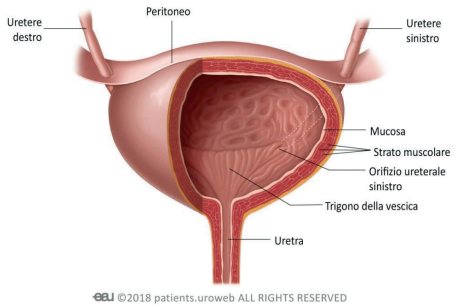
La maggior parte degli studi ha trovato una relazione protettiva tra uno **stato sufficiente di vitamina D** e un **minor rischio di cancro**.



The Role of Vitamin D in Cancer Prevention. Cedric F. Garland, DrPH, Frank C. Garland, PhD, Edward D. Gorham, PhD, MPH, Martin Lipkin, MD, Harold Newmark, ScD, Sharif B. Mohr, MPH, and Michael F. Holick, MD, PhD. Am J Public Health. 2006 February; 96(2): 252–261.

World Cancer Research Fund

VITAMINA D E TUMORE ALLA VESCICA e NASOFARINGEO



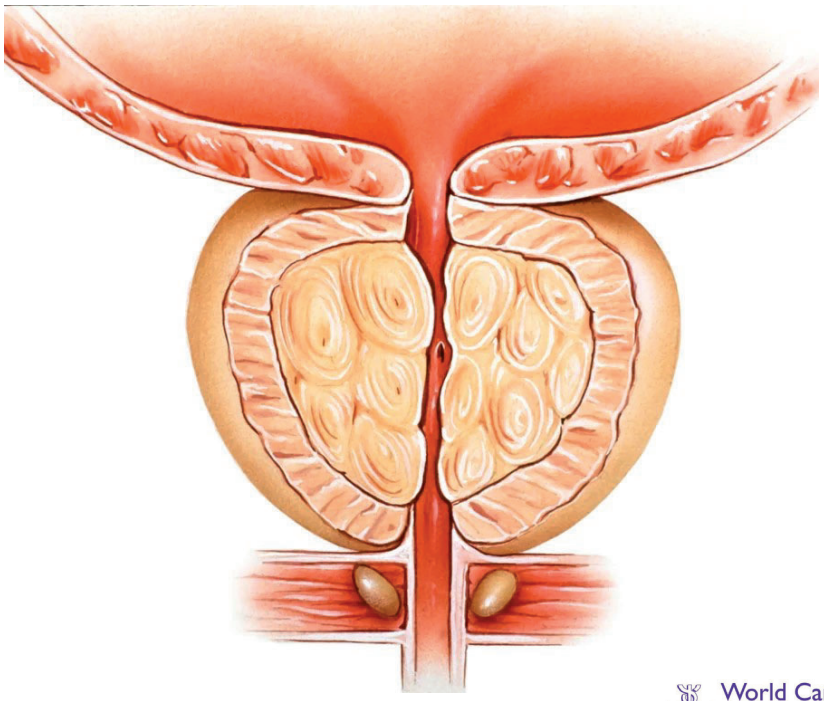
Gli individui con **livelli più bassi di Vit D** plasmatica sono ad alto rischio di **forme più aggressive di tumori della vescica**.

La carenza di vitamina D (<37,5 nmol/L) è associata ad un **aumentato rischio di carcinoma nasofaringeo**.

VITAMINA D E TUMORE ALLA PROSTATA

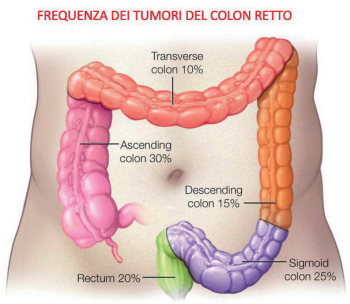
La **bassa esposizione al sole** porta a un **rischio triplo di sviluppare il tumore alla prostata** e un'età mediana più bassa di sviluppo del tumore.

Un **elevato livello di VIT D** può **proteggere contro il cancro alla prostata** più aggressivo.



Exposure to ultraviolet radiation: association with susceptibility and age at presentation with prostate cancer
C J Luscombe, A A Fryer, M E French, S Liu, M F Saxby, P W Jones, R C Strange. 2001

World Cancer Research Fund



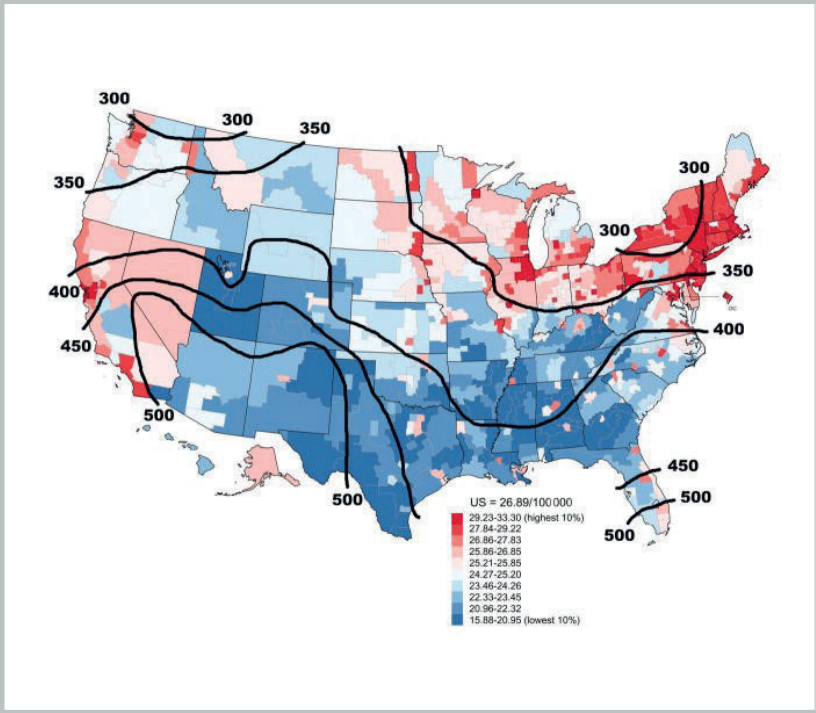
VITAMINA D E TUMORE AL COLON

Le persone con **livelli** sierici **di vitamina D carenti** hanno un **rischio maggiore del 31% di cancro del colon-retto.**

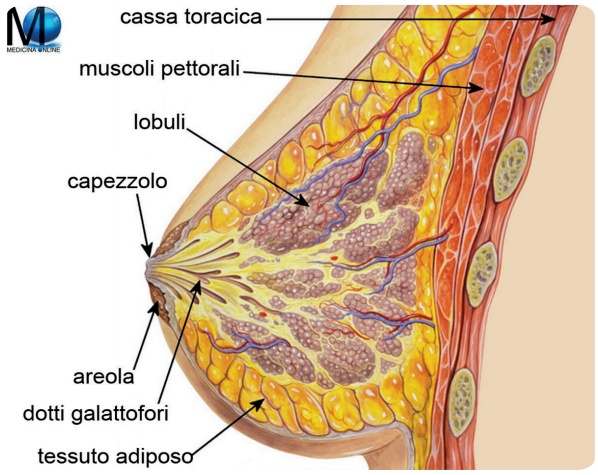
Il rischio di cancro del colon-retto più basso è stato riscontrato nelle persone che avevano livelli di vitamina D circolanti anche superiori alle raccomandazioni.

VITAMINA D E TUMORE AL SENO

- I **tassi di mortalità per cancro al seno** tendono ad essere **più alti nelle aree con bassi livelli di luce solare** invernale e più bassi nelle aree soleggiate
- Le **donne regolarmente esposte alla luce solare** e le consumatrici di quantità superiori alla media di vitamina D, hanno un'**incidenza significativamente inferiore tassi di cancro al seno.**



Am J Public Health. 2006 February; 96(2): 252–261. **The Role of Vitamin D in Cancer Prevention.** Cedric F. Garland, DrPH, Frank C. Garland, PhD, Edward D. Gorham, PhD, MPH, Martin Lipkin, MD, Harold Newmark, ScD, Sharif B. Mohr, MPH, and Michael F. Holick, MD, PhD



La maggior parte degli studi sulla vitamina D supportano l'associazione inversa tra livello di vitamina D e rischio di cancro al seno e studi epidemiologici retrospettivi e prospettici hanno rivelato che **la carenza di vitamina D è associata ad un aumento del rischio di cancro al seno.**

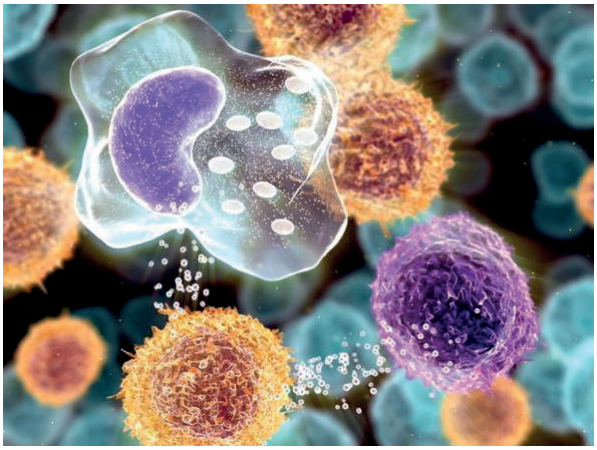
Breast Cancer (Auckl). 2017; 11: 1178223417749816. Published online 2017 Dec 20. **Vitamin D and Breast Cancer: Latest Evidence and Future Steps**

MALATTIE AUTOIMMUNI

DIABETE TIPO I

- Un gruppo di **bambini finlandesi** nati negli anni ’60 è stato **supplementato con 2000 UI di VIT D per il 1 anno** di vita. Le loro cartelle cliniche sono state seguite per 30 anni.
- I bambini che avevano preso il supplemento hanno avuto il **90% in meno di incidenza di diabete I**.

- Evidenze positive anche per sclerosi multipla, artrite reumatoide, morbo di Chron, tiroidite di Hashimoto, psoriasi.



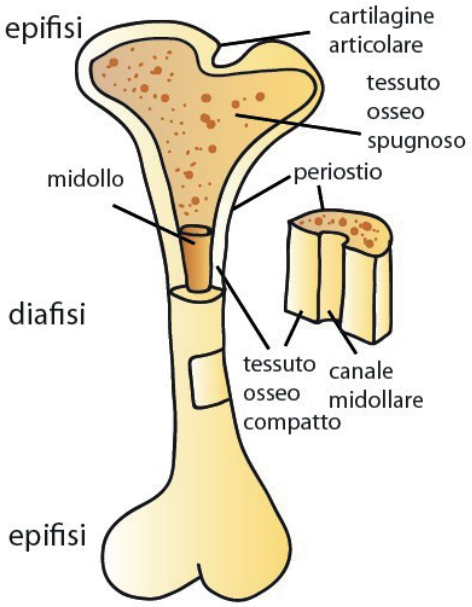
Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. E Hyppönen et al. 2001

VITAMINA D E IPERTENSIONE

- Pazienti esposti a **lampade UVB** avevano un **calo pressione** (non con UVA).
- Effetto ipotensivo dovuto ai raggi solare.

Ultraviolet B and blood pressure. R Krause, M Bühring, W Hopfenmüller, M F Holick, A M Sharma. 1998

OSSA



- **Latitudine** e rischio di **frattura delle ossa**.
- Frattura delle ossa aumenta di 2-3% per ogni grado aggiuntivo di latitudine.

The effect of latitude on the risk and seasonal variation in hip fracture in Sweden. Anders Odén 1 , John A Kanis, Eugene V McCloskey, Helena Johansson. 2014.

LA LUCE DEL SOLE FA MALE?

- Passiamo **più tempo al chiuso**.
- **Terrore** dagli anni ’60 **sull’esposizione al sole**: rughe, invecchiamento precoce, tumori della pelle.
- **La luce del sole promuove la salute** in diversi modi: regola ritmi circadiani, previene malattie, benessere emotivo.

Due popolazioni a confronto:

1. Ufficiali della marina statunitensi (US Navy) esposti al sole per tante ore al giorno.
2. Controllo.

- US Navy **incidenza di tumore alla pelle 8 volte superiore** rispetto al controllo.
- Mortalità totale inferiore del 60%.

***PARADOSSO*?**

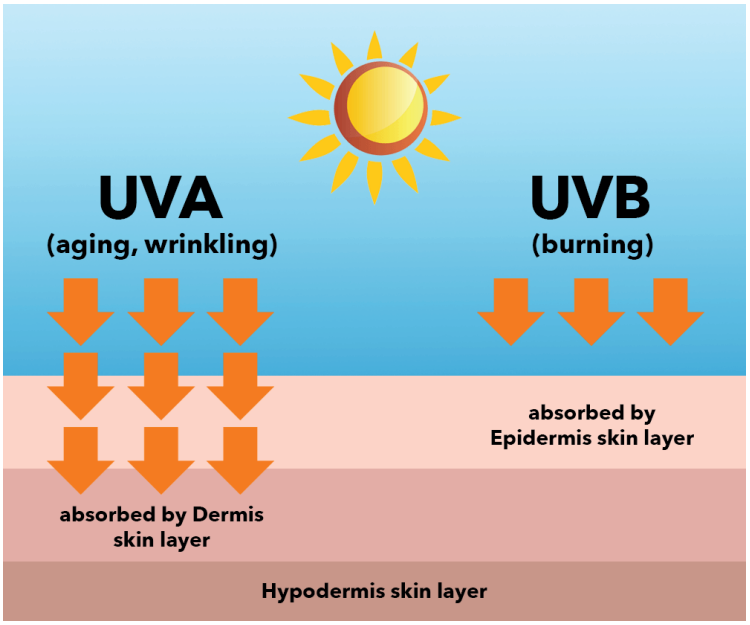
La **maggior parte dei tumori erano benigni** e hanno portato a bassa mortalità.

Peller S, Stephenson CS. Skin irritation and cancer in the United States Navy. Am J Med Sci 1937;194:326–333.

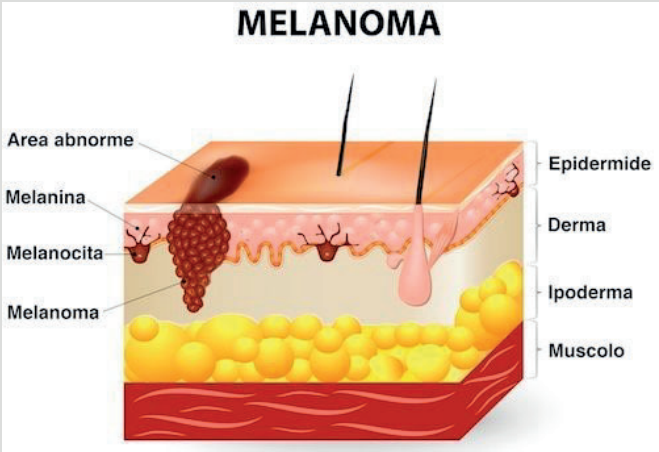
RADIAZIONI UV

- **UVB** → Portano maggiore energia, assorbite da strati superficiali della pelle e causano **arrossamento, fastidio, prurito, dolore, scottature**.
- Aumento del rischio di **tumori della pelle benigni**.
- Stimolano **produzione di VIT D** nella pelle.

- UVA → portano meno energia ma penetrano in profondità nella pelle. Non causano arrossamenti o scottature.
- Invecchiamento pelle, formazione rughe, lieve aumento rischio di melanoma.



RELAZIONE ESPOSIZIONE AL SOLE E MELANOMI



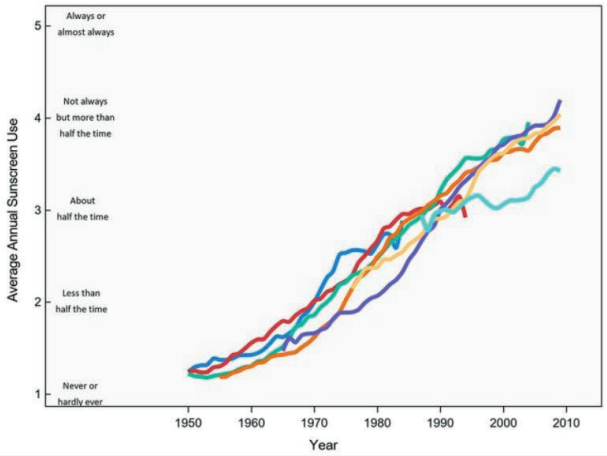
- Radiazioni **UVA** portano a un **lieve aumento di rischio di melanomi.**
- La **VIT D indotta dalle radiazioni UVB compensa la formazione di melanomi**.

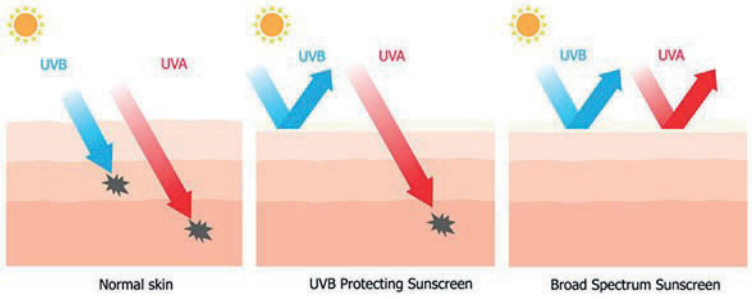
INCIDENZA MELANOMI maggiore in individui che lavorano al chiuso rispetto a quelli che lavorano all'aperto.

Melanomi si sviluppano spesso in zone poco esposte al sole (ombelico, parte intime, sotto ascelle, sotto capelli).

CREME A PROTEZIONE SOLARE

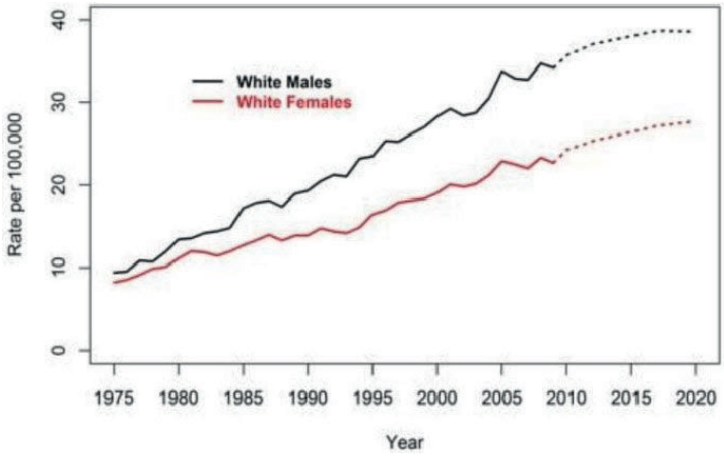
- Dagli anni ’60 fino a pochi anni fa le **creme** a protezione solare **bloccavano solo le radiazioni UVB**.
- Produzione di **VIT D azzerata**.
- Anni ’50 fattore di protezione SFP 2, anni ’60 SFP 8, anni ’90 SFP >20.
- Livello di filtro delle radiazioni UVB (SFP 8 vuol dire bloccare del 90% le UVB, quindi riduzione del 90% produzione di VIT D).





CON L’AVVENTO DELLE PRIME CREME SOLARI SI È BLOCCATA L’INCIDENZA DI MELANOMA?

- L’**incidenza di MELANOMA è aumentata** dagli anni ’60 in poi (dagli anni ‘80 al 2010 l’incidenza è triplicata).
- **Le creme solari che bloccavano le UVB, aumentavano l’esposizione alle UVA.**
- Esposizione al sole per un maggior periodo di tempo senza avvertire fastidio, prurito, bruciore ecc
- **NUOVE CREME SOLARI → bloccano sia UVB che UVA**



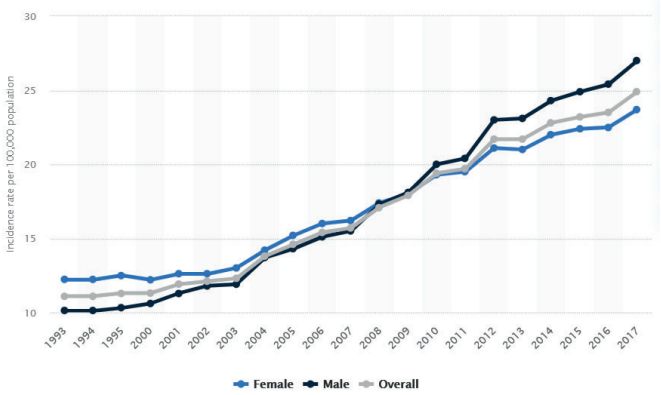


image pre-processing in computer vision systems for melanoma detection. Conference Paper. Dec 20182018 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM). Incidence of melanoma skin cancer in the United Kingdom (UK) from 1993 to 2017, by gender

USO DELLE CREME SOLARI

- Uso per **periodi di esposizione al sole prolungati**.
- **NON USO SISTEMATICO**.
- METANALISI (300.000 soggetti e 11.000 casi di melanoma) → *USO DI CREME SOLARI E MELANOMA* → relazioni NON statisticamente significative, non confermati i presunti effetti preventivi dei filtri solari contro tumori cutanei nella popolazione generale.

Use of sunscreen and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review and meta-analysis. Elizabet Saes da Silva et al. 2018

STUDIO CASO-CONTROLLO.

Utilizzo di **creme solari negli anni '90 → aumento 3,5 rischio di melanoma rispetto a chi non le usava**.

Chi mette la crema solare sta al sole di più e perde gli effetti protettivi della VITD.

Phenotypic markers, sunlight-related factors and sunscreen use in patients with cutaneous melanoma: an Austrian case-control study. P Wolf et al. 2018

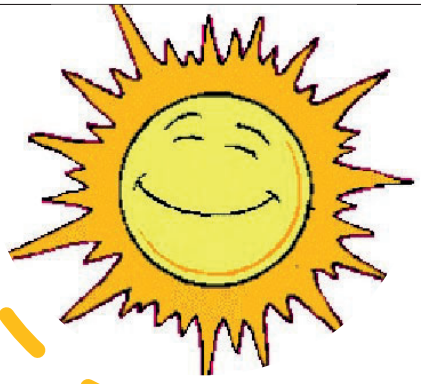
HARVARD
UNIVERSITY

Professor Edward Giovannucci, HARVARD

A fronte di un lievissimo rischio di morire di tumore alla pelle l'esposizione al sole diminuisce in modo molto più consistente il rischio di morire per tutti gli altri tipi di tumore.

- **Se tutti gli abitanti degli USA ricevessero la stessa esposizione solare degli abitanti USA che risiedono più vicino all'equatore?**
- Per ogni morte aggiuntiva di tumore alla pelle ce ne sarebbero 30 in meno per tutti gli altri tumori (90.000 morti in meno all'anno a fronte di 3.000 in più di tumore alla pelle).

CORRETTA EDUCAZIONE ALL'ESPOSIZIONE SOLARE



Si *abbatterebbero casi di tumore alla pelle* **EVITANDO**:

- **Scottature.**
- **Esposizione prolungata a causa dell'utilizzo delle creme solari.**

FARE SPORT FA BENE? CERTO MA..

- A qualcuno correndo o sollevando pesi verrà un infarto.
- Qualcun altro cadrà e si fratturerà una gamba.
- Ad altri ancora verrà il gomito del tennista.
- Ecc.

MA NOI **SCONSIGLIAMO DI PRATICARE ATTIVITÁ FISICA**?

Allo stesso modo vale per l'ESPOSIZIONE AL SOLE.

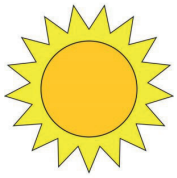
Affermare di non esporsi al sole perché si potrebbe morire di tumore alla pelle è come dire di non andare a correre perché si potrebbe morire di infarto.

Entrambe le affermazioni sono vere ma sono rischi insignificanti rispetto ai benefici che possono portare queste azioni.

ALTRO CONTO È STARE AL SOLE NON PROTEGGENDOSI E USTIONANDOSI,

COSÌ COME SOLLEVARE 100 Kg SENZA ALLENAMENTO!

ESPOSIZIONE SOLARE RAGIONEVOLE



I. **Esposizione moderata** e piacevole **senza crema solare, evitando scottature**.
II. **Esporsi** al sole preferibilmente **nelle ore estive meno calde**.
III. **Evitare esposizioni prolungate** a radiazioni UVA senza radiazioni UVB (creme solari di scarsa qualità)
IV. **Evitare lampade abbronzanti di vecchia generazione** e **sole attraverso i vetri** (effetto simile a quello delle vecchie creme solari).
V. **Esposizione graduale dalla primavera**, attraverso la produzione di melanina (filtro naturale).
VI. Filtro solare va bene in spiaggia, in piscina, sulla neve, non per andare a fare la spesa.

FATTORI CHE INFLUENZANO LA PRODUZIONE DI VITAMINA D NELLA PELLE

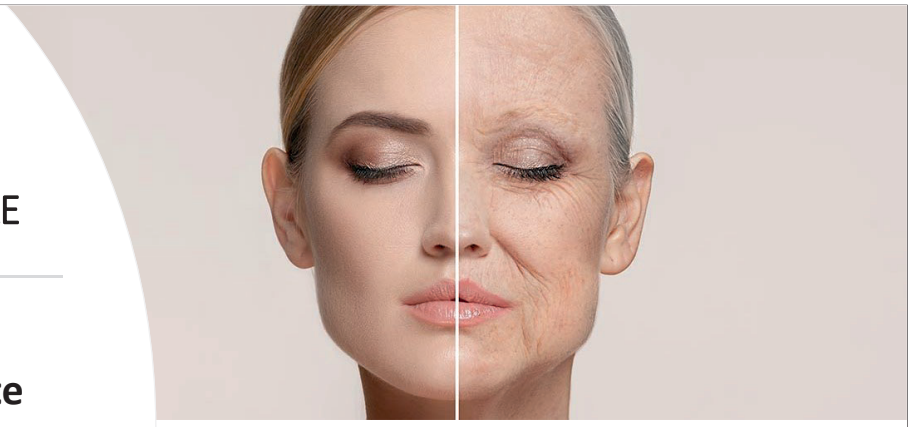
- **Colore della pelle** (melanina filtro solare)
- **Tempo di esposizione** al sole
- **Età** (anziani producono meno VIT D)
- **Latitudine a cui si abita**
- **Altitudine**
- **Riflessione** (neve, acqua, sabbia ecc)
- **Filtrazione** (inquinamento, nuvolosità)
- **Variazione stagionale** (estate, inverno)
- **Variazione giornaliera** (mattino e tardo pomeriggio)

PREVENIRE RUGHE E INVECCHIAMENTO DELLA PELLE

a) Usare dopo l'esposizione una buona **crema idratante doposole.**

b) Importante **idratarsi** correttamente.

c) Antiossidanti con **verdura e frutta fresca.**



VIT D DAL SOLE O DALL'INTEGRATORE?

- **VIT D prodotta dal sole**:
- **Non ha rischi di tossicità**, una volta raggiunto il livello ottimale la nostra pelle smette di produrla (15-25.000 UI /gg in 15-20 min di esposizione al sole d'estate).
- Ha un'**emivita doppia rispetto a quella degli integratori**.
- Insieme alla VIT D vengono generati alcuni **fotoprodotti** di cui non sappiamo ancora gli effetti.
- Il sole promuove l'**umore** e la regolazione del **ritmo circadiano**.
- La luce del sole è gratis.

VITAMINA D

IL SENSORE DI SOLE DEL NOSTRO ORGANISMO