

## VITAMINA D NELLA PRATICA CLINICA

Le conoscenze sulla vitamina D (calciferolo) si arricchiscono continuamente con nuovi dati ma, dopo entusiasmi iniziali ed un periodo di esiti discordanti, i risultati degli ultimi studi appaiono deludenti e ben diversi da quelli che i clinici si aspettavano.

Da anni è noto il ruolo della vitamina D nell'assorbimento intestinale del calcio e nella fisiologia del tessuto osseo; nuovi studi hanno portato ad ipotizzarne un ruolo nella funzione muscolare, nella regolazione del sistema immunitario e perfino una azione protettiva contro tumori e malattie cardiovascolari.

A fronte di tante stimolanti ipotesi, generate da studi osservazionali o in vitro, i dati a sostegno di un impiego esteso della vitamina D nella pratica clinica sono ancora pochi e gli esiti degli studi randomizzati sono contrastanti e tendenzialmente insoddisfacenti.

Da queste discrepanze, si fa strada l'ipotesi che l'ipovitaminosi D non sia "la vera causa" delle malattie osservate, ma piuttosto un dato "associato" alle singole malattie.

Nonostante questa penuria di evidenze conclusive, il dosaggio della vitamina D si è ampiamente diffuso anche in laboratori clinici periferici e viene sempre più richiesto. Le metodiche di dosaggio presentano rilevanti problemi di riproducibilità e - in più - vi sono importanti divergenze sulla definizione dei livelli di normalità e sulle conseguenti indicazioni alla terapia sostitutiva. Secondo le linee guida più diffuse quasi il 90% della popolazione presenterebbe livelli di vitamina D tali da iniziare un trattamento sostitutivo: ma è ragionevole considerare anomalo un dato rilevabile nella grande maggioranza della popolazione ?

Ad aumentare la confusione si aggiungono alcuni risultati preoccupanti riguardo la sicurezza della terapia sostitutiva ad alte dosi: due ampi studi randomizzati controllati hanno infatti mostrato un aumento delle cadute e delle fratture con l'impiego dei cosiddetti "boli" di vitamina D.

Questo pacchetto si propone di valutare e confrontare le prove di efficacia disponibili



ai fini di rispondere ai principali quesiti pratici sulla vitamina D e cioè: quali consigli comportamentali dare, quando ricorrere al dosaggio ematico, a quali livelli iniziare un trattamento, quali preparati e quali schemi di trattamento utilizzare.

Le pratiche correnti presentano diversi punti contrastanti coi suggerimenti che derivano dalle evidenze disponibili: basti pensare che in Italia dal 2013 al 2014 la prescrizione di formulazioni a base di colecalciferolo è aumentata del 34 % mentre nei primi 9 mesi del 2015 l'incremento rispetto all'anno prima è stato addirittura del 174%.

### Nelle pagine successive...

Cibi e sole: la vitamina D "naturale"	2
Quando dosare la vitamina D	3
Vitamina D: tra normalità, carenza e insufficienza	4
Nessun risultato clinico trattando pazienti con "insufficienza"	5
Terapia: scelta del principio attivo	6
Terapia: quali schemi di trattamento	7
Conclusioni	8
Bibliografia	risguardo

# Cibi e sole: la vitamina D "naturale"

L'apporto fisiologico di vitamina D è basato sulla sintesi endogena attivata dall'esposizione al sole; l'alimentazione può fornire - con le nostre abitudini alimentari - fino al 10-20 % del fabbisogno.

## Sole e Vitamina D: verità e "segreti"

Nel decennio 1920 - 1930 vennero scoperti gli effetti dell'esposizione alla luce solare sulla prevenzione del rachitismo e identificato il ruolo dei raggi UV sulla produzione del colecalciferolo.

Solo i raggi UV di lunghezza d'onda tra 290 e 315 nm<sup>1</sup> risultano efficaci nella tappa iniziale che porta alla attivazione della Vit.D. Alle latitudini dell'Italia, tali condizioni si verificano in primavera ed estate tra le ore 10 e le 15 "solari" (non "legali"). Per la diversa inclinazione dell'asse terrestre, la finestra oraria di esposizione efficace si restringe in autunno fino quasi ad annullarsi ed inverno.

L'efficacia della esposizione è minore se il cielo è nuvoloso o se la cute è fortemente pigmentata.

Il vetro blocca i raggi UV e allo stesso modo l'impiego di filtri solari altamente protettivi (fattore di protezione 15).

L'esposizione al sole non causa ipervitaminosi perché la Vit.D prodotta in eccesso viene distrutta nella cute.<sup>2</sup>

### L'esposizione efficace: alcuni esempi

- nella stagione estiva l'esposizione di viso, collo e degli arti per 10-15 min. 2-3 volte/ settimana induce una produzione sufficiente di Vit.D.<sup>2</sup>
- in primavera ed autunno (con esposizione limitata al viso e all'avambraccio-mano) sono necessari 20-30 min. per 3-4 volte/ settimana.<sup>3</sup>
- "prendere il sole" in costume da bagno fino ad un lieve eritema equivale alla assunzione di circa 10.000-25.000 UI di Vit.D (pari a 40-100 gtt. dei preparati di colecalciferolo).<sup>2</sup>
- trascorrere oltre 7 gg in soggiorno marino riduce il rischio di ipovitaminosi D nel corso dell'anno.<sup>2</sup>

Con queste esposizioni non è stato registrato un incremento del rischio di tumori cutanei.<sup>3</sup>

### E... le lampade abbronzanti ??

In commercio esistono diversi apparecchi emittenti raggi UV: sono le cosiddette lampade abbronzanti. Sul loro ruolo alternativo alla esposizione solare non esiste una posizione univoca.

Uno studio osservazionale ha rilevato che la maggior parte degli apparecchi emittenti dal 2 al 6% di radiazione UV di tipo B può rappresentare una sorgente alternativa di Vit.D mantenendo uno status vitaminico ed un valore densitometri-



Monzuno 1933 - Colonia elioterapica

co adeguati.<sup>4-5</sup> Un ulteriore studio su pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali, ha dimostrato che le apparecchiature UV, se utilizzate con moderazione (non oltre 45 minuti alla settimana) indossando gli occhiali e con un filtro di protezione al volto, non incrementano il rischio di eventi avversi e di tumori cutanei.<sup>6</sup>

Studi a più lungo termine tuttavia documentano un incremento del rischio di carcinoma basocellulare, spinocellulare e di melanoma invasivo, e addirittura del rischio di morte per neoplasia in generale in soggetti esposti ad apparecchiature eroganti raggi UV.<sup>7, 8</sup>

Le autorità sanitarie americane in un documento supportato da numerose evidenze sostengono che, nella impossibilità di esporsi efficacemente al sole, è meglio ricorrere a sorgenti alimentari o a supplementi orali, piuttosto che alle lampade UV.<sup>9</sup>

### E... coi cibi ??

Pochi alimenti contengono Vit.D in quantità rilevanti (vedi tab.) essa è relativamente stabile e viene alterata poco da conservazione e cottura.<sup>10</sup>

Alimento	Contenuto UI	Sufficiente per giorni
Olio di fegato di merluzzo 1 cucch.	5.000	12
Anguilla 150 g	5.000	12
Sardina 120 g	1.600	4
Tonno 120 g	1.200	3
Salmone 120 g	950	2
Sgombro 100 g	850	2
Uova n. 2	360	1

# Quando dosare la Vitamina D

Studi epidemiologici hanno rilevato bassi livelli di Vitamina D (Vit.D) in popolazioni affette da malattie cardiovascolari, malattie cerebrovascolari, disturbi immunitari, metabolici e da alcuni tipi di tumore.

Questo ha portato all'ipotesi che la carenza di Vit.D potesse avere un ruolo nello sviluppo di tali stati patologici e quindi alla speranza di potere ridurre il rischio mediante supplementazione di Vit.D.

Il ruolo del dosaggio della  $25\text{OH}$  vitamina D ( $25\text{OHD}$ ) come indicatore dello status vitaminico della persona è stato valutato sia come test di screening generale sia come elemento di studio in popolazioni selezionate.

## Quando dosare la vitamina D ? Dipende...

**SEMPRE** in pazienti nei quali esista il fondato sospetto clinico di una carenza.

Per esempio in caso di riscontro di incremento del paratormone oppure in presenza di sintomi neuromuscolari con astenia<sup>2</sup> e mialgie gravi non responsive ai comuni analgesici.

**TALVOLTA** in persone asintomatiche in presenza di particolari condizioni predisponenti (vedi tab. 1) o qualora non siano soddisfatte le condizioni ideali di apporto alimentare e soprattutto di esposizione solare (vedi pag. 2).<sup>12</sup>

**MAI** negli anziani residenti in strutture protette, dove gli studi mostrano una grave ipovitaminosi D nella quasi totalità dei casi. In questa popolazione il dosaggio della  $25\text{OHD}$  non aggiunge dati decisionali ed è **sempre indicata una supplementazione** vitaminica (vedi pag. 6).<sup>12</sup>

**MAI** nei pazienti in cura con agenti remineralizzanti in quanto la supplementazione è **comunque prevista** dagli usuali schemi terapeutici.<sup>13</sup>

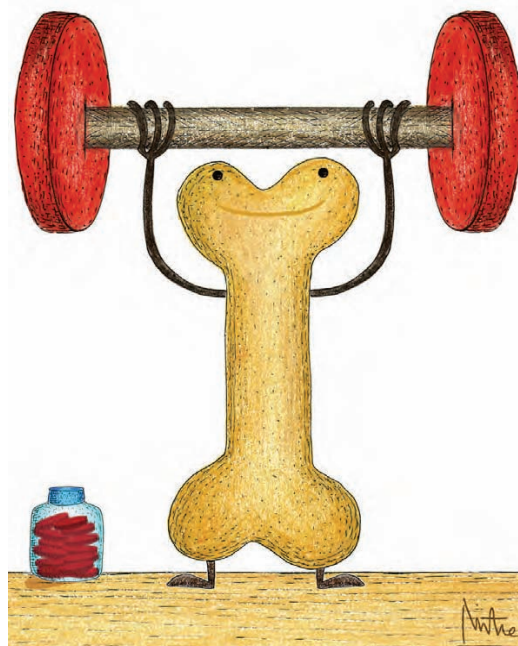
## I "rischi" di dosare la vitamina D

Adottando i valori di normalità maggiormente diffusi, ogni dosaggio della  $25\text{OHD}$  ha elevatissime probabilità di tradursi in un trattamento poiché la definizione di "insufficienza" stabilita per livelli tra 20 e 30 ng/ml<sup>11</sup> fa sì che circa il 90% di esami risulti anormale.

Chi vede refertata la propria Vit.D come "insufficiente" si sente trascurato se non viene prescritta una terapia.

La correzione di un dato definito anormale presuppone la dimostrazione di un legame solido con un evento o un processo patologico e la possibilità di incidere sul suo decorso: come vedremo nel caso specifico mancano entrambe le evidenze.

Senza queste basi esiste il **rischio di prescrivere cure inutili** anche per lunghi periodi.



## Screening ? Assolutamente no

Il dosaggio della  $25\text{OHD}$  è stato considerato come possibile test di screening.<sup>11, 14, 15</sup>

Non esistono studi che abbiano valutato in modo appropriato l'efficacia di uno screening nella popolazione generale.<sup>15</sup>

Non esistono inoltre dati a favore del fatto che il riconoscimento precoce dell'ipovitaminosi e la sua correzione possano migliorare il senso di benessere e il rischio di frattura nella popolazione non istituzionalizzata.<sup>15</sup>

Il dosaggio della Vit.D su persone non a rischio quindi non dovrebbe essere eseguito.

## Condizioni predisponenti alla carenza di Vitamina D

### Difficoltà di assorbimento:

fibrosi cistica, celiachia, m. Whipple, m. Crohn, chirurgia bariatrica, etc).

### Anomala disponibilità (sequestro):

obesità.

### Aumentato catabolismo associato a farmaci:

glucocorticoidi, immunosoppressori, anticonvulsivanti, anti-retrovirali.

### Ridotta sintesi o elevate perdite:

insufficienza epatica grave, insufficienza renale avanzata, sindrome nefrosica, gravidanza, allattamento.

Da SIOMMS 2011 mod.

**Tabella 1.** Condizioni nelle quali dosare i livelli di  $25\text{OHD}$  anche in assenza di sintomi.

# Interpretare i dosaggi della Vitamina D: tra normalità, carenza e insufficienza

Il dosaggio della 25OH vitamina D sierica ha raggiunto una grandissima diffusione: negli ultimi 10 anni, la spesa sostenuta per l'esecuzione di tale esame (in Italia mediamente 14-17 € per determinazione) si è centuplicata nei paesi industrializzati.<sup>16</sup> Applicando i criteri di normalità maggiormente in uso emerge una condizione di "anomalia" per quasi il 90% di campioni esaminati.

È inoltre importante considerare che studi di controllo di qualità hanno mostrato coefficienti di variabilità tali da far ritenere il dosaggio della Vit. D in genere poco affidabile.<sup>17</sup>

Esistono inoltre importanti fattori di confusione: tra essi la diversità tra le unità di misura adottate e soprattutto la considerevole discrepanza tra gli "intervalli di normalità" indicati da organismi scientifici prestigiosi.

## Vitamina D: normale o insufficiente?

Gli esperti dell'**Institute of Medicine** (IOM) americana, a seguito di una revisione sistematica hanno riscontrato per livelli di 16 ng/ml di 25OHD uno stato vitaminico adeguato (sufficienza) per almeno la metà della popolazione, ed hanno stabilito in **20 ng/ml** (50 nmol/l) il limite oltre il quale viene garantito l'assorbimento ottimale di calcio dall'intestino e il controllo dei livelli di paratormone nella quasi totalità del campione studiato.

Viene esplicitamente dichiarato che **livelli superiori a 20 ng/ml di Vit.D non conferiscono vantaggi clinici apprezzabili.**<sup>18</sup>

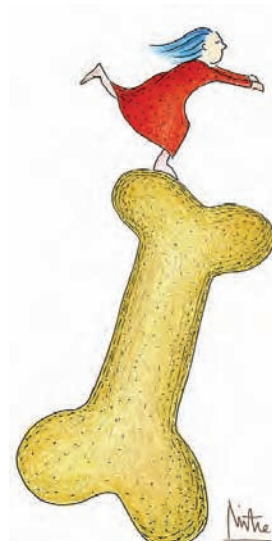
L'Endocrine Society americana ha prodotto una Linea Guida,<sup>11</sup> che attualmente è la più seguita, adottata anche in Italia dalle Società Scientifiche di settore.<sup>12</sup> Il documento conferma la definizione di carenza per valori di 25OHD <20 ng/ml, ma introduce il concetto di "insufficienza" per livelli compresi tra 20 e 30 ng/ml, spostando il limite di normalità tra 30 e 100 ng/ml. I valori oltre 100 ng/ml sono stati definiti come "tossici" (v.tab. 2).

La differenza tra i due documenti è apparentemente esigua, ma ha ricadute pratiche enormi sui numeri di persone da trattare.

Considerando i dati rilevati nella maggioranza dei laboratori italiani, estendere il trattamento sostitutivo all'area della cosiddetta "insufficienza" vorrebbe dire applicare una etichetta di anomalia alla quasi totalità della popolazione adulta.<sup>19,20</sup>

In realtà le conclusioni della Linea Guida dell'Endocrine Society americana non sono sostenute da studi clinici su esiti quali cadute o fratture, ma solo da uno studio di farmacodinamica sull'assorbimento di calcio<sup>21</sup> ed uno studio sull'osso in cadaveri.<sup>22</sup>

Gli autori della Linea Guida e di altri documenti<sup>23</sup> dichiarano esplicitamente di aver fatto scelte prudenziali basandosi sul presupposto, dimostratosi poi erroneo, della assoluta innocuità della Vit.D (vedi pag. 6).



concentrazioni di riferimento	Giudizio clinico US. Endocrine Society
30 - 100 ng/ml (75 - 250 nmol/l)	normalità
20 - 29 ng/ml (50 - 74 nmol/l)	insufficienza
< 20 ng/ml (<50 nmol/l)	carenza

**Tabella 2.** concentrazioni normali e patologiche di Vit. D secondo l'Endocrine Society americana

## Quando un valore è "normale" ?

La definizione dei livelli di normalità per un parametro di laboratorio può seguire criteri puramente statistici, ponendo come limiti le 2 deviazioni standard dalla media dei valori rilevati in una popolazione di riferimento ritenuta normale.

Per quegli analiti, ritenuti fattori di rischio (per es. la colesterolemia), gli intervalli di normalità sono correlati alla espressione clinica del rischio indotto.

In altri casi (la vitamina D tra essi) viene utilizzato un criterio legato alle presunte funzioni fisiologiche del parametro misurato, attribuendo il giudizio di normalità all'intervallo dei valori in grado di mantenere questa funzione fisiologica (nel caso specifico: l'assorbimento del calcio).

In ognuna di queste modalità di individuazione dei criteri di normalità o di accettabilità di un parametro esiste un ampio margine di arbitrarietà sul quale vengono spesso esercitate pressioni da parte di portatori di interessi al fine di allargare la popolazione potenzialmente destinataria di un trattamento.

# Quando trattare ?

## Correggere l'insufficienza non apporta i benefici attesi

### Dal laboratorio alla clinica: quando trattare

Sulla base di dati di laboratorio, gli esperti dell'IOM hanno identificato in 16-20 ng/ml la concentrazione di 25OHD che garantisce l'assorbimento ottimale del calcio e il controllo del paratormone. Questi livelli dovrebbero quindi rappresentare il limite al di sotto del quale iniziare un trattamento con vitamina D.<sup>18</sup> Tale indicazione non è al momento supportata da studi clinici adeguati.



### Studi con livelli di Vitamina D definiti "insufficienti"

Un trial clinico randomizzato<sup>24</sup> vs. placebo ha valutato la risposta a differenti dosi di Vit.D in 230 donne in menopausa con livelli insufficienti o addirittura carenti e con assunzione dietetica di calcio valutata normale. Le dosi sperimentate (800 UI/die e 50.000 UI ogni 15 gg) corrispondono alle 2 diverse tendenze di somministrare dosi "fisiologiche" giornaliere o dosi elevate ad intervalli maggiori. I risultati hanno mostrato che entrambi gli schemi di trattamento portavano la 25OH D a livelli ritenuti normali anche in base ai criteri più restrittivi, ma non si traducevano in un beneficio rilevabile clinicamente (riduzione delle cadute o miglioramento della funzione muscolare) o un miglioramento della BMD vs. placebo (v.tab. 3).

Un RCT successivo<sup>25</sup> ha analizzato l'effetto di tre diversi schemi di trattamento in persone >70 anni con valori medi di Vit.D di partenza ai limiti della carenza.

	Vitamina D 800 UI/die	Vitamina D 50.000 UI ogni 15 gg.	Placebo
Livelli di Vit.D a 12 mesi ng/ml [range]	<b>27</b> [20-36]	<b>42</b> [34-51]	18 [12-25]
Assorbimento frazionale del Ca	- 4,5% *	<b>+ 0,6%</b>	- 0,9%
BMD % media vs. basale [range]	Vertebrale 0 [-1,4 - 1,4]	- 0,3 [-2,5 - 1,7]	+0,2 [-1,9 - 2,2]
	Femorale - 0,9 [-2,3 - 0,6]	- 0,3 [-2,4 - 1,8]	- 0,8 [-2,9 - 1,4]
Test di funzionalità muscolare	Invariati	Invariati	Invariati
Massa muscolare % media vs. basale [range]	+ 0,1% [-0,03-0,24]	+0,05% [-0,05-0,14]	+0,002% [-0,09-0,10]
Cadute (n.)	33	36	35

**Tabella 3** Effetti a 12 mesi del trattamento con diverse dosi di Vit.D: in rosso i valori statisticamente significativi vs.placebo

\* Il gruppo trattato con 800 UI/die casualmente partiva da livelli basali superiori

I trattati con 60.000 UI di Vit.D3/mese o 24.000 UI di Vit.D3+calcifediolo (schema combinato in uso in Svizzera) hanno evidenziato, rispetto al gruppo trattato con solo 24.000 UI, un significativo incremento del rischio di cadute nei 12 mesi dello studio senza mostrare benefici per i test di funzione muscolare.

### Due importanti meta-analisi

Due recenti meta-analisi hanno valutato gli effetti di trattamenti con Vit.D da sola o associata a calcio su cadute, fratture, eventi cardiovascolari, patologie neoplastiche e mortalità.

Nella maggior parte degli studi inclusi i livelli basali di Vit. 25OHD risultavano <20 ng/ml.<sup>26-28</sup>

Con un approccio simile a quello applicato nelle analisi ad interim dei trial, quando si decide di terminarli precocemente, l'applicazione della tecnica di meta-analisi sequenziale ha consentito di individuare un corpo di evidenze tale da rendere praticamente inutili ulteriori studi con disegno analogo, in quanto non potrebbero modificare i risultati forniti dall'analisi già disponibile.

Nei 20 RCT valutati (29.535 soggetti) la Vit.D non è risultata in grado di modificare il rischio relativo di cadute ne' del 10% ne' del 15%.<sup>26</sup> L'effetto della Vit.D con o senza calcio è stato valutato inoltre per il rischio cardiovascolare (9 RCT su 48.624 paz.), cerebrovascolare (8 RCT

su 46.431 paz.) e di cancro (7 studi su 48.167 paz.) senza individuare modifiche del rischio relativo di almeno il 15%.<sup>27</sup>

Nessun effetto è stato riscontrato nemmeno sul rischio globale di fratture (22 RCT su 76.497 paz.) o sulle fratture di femore in soggetti viventi in comunità (7 RCT su 46.237 paz.). L'unico effetto favorevole sulle fratture è stato rilevato somministrando Vit.D e calcio in popolazioni di pazienti istituzionalizzati (2 RCT su 3.853 paz.).

### ... e quindi...

Il trattamento di persone asintomatiche con livelli di Vit.D "insufficienti" **non** porta a benefici sulla funzione muscolare, sulle cadute e sulla densitometria ossea.

La somministrazione di Vit.D **non** riduce il rischio cardiovascolare o di cancro.

La supplementazione di Vit.D con o senza calcio ha effetti sulle fratture solo in popolazioni istituzionalizzate.

# Vitamina D: quale scegliere ?

Una volta accertata l'indicazione alla terapia con Vit.D, diviene necessario scegliere il preparato da utilizzare e le modalità di somministrazione.

Essendo liposolubile, la Vit.D, in tutte le formulazioni ad uso orale, è meglio assorbita nel corso o al termine di un pasto contenente grassi.



## Scegliere il principio attivo

Il colecalciferolo, **Vitamina D3**, è la sostanza identica a quella prodotta nella cute, disponibile in forme iniettabili o orali.

In alcune preparazioni orali la Vit.D3 è in associazione col Calcio, in altre è associata all'alendronato. L'appropriatezza di quest'ultima associazione è discutibile essendo opposte le condizioni ottimali di assorbimento: a digiuno per l'alendronato, durante i pasti per la Vit.D.

L'ergocalciferolo, **Vitamina D2** disponibile in fiale per uso orale o im, ha effetti non dissimili dalla Vit.D3 ma vi sono meno studi disponibili e non vi è accordo sulla affidabilità delle metodiche per il suo dosaggio.<sup>29,30</sup>

Il 25(OH)colecalciferolo, detto **calcifediolo** o calcidiolo, è il metabolita 25-idrossilato della Vit.D3.

In Italia è disponibile solo in gocce. La sua somministrazione trova piena giustificazione nei pazienti con **difetto epatico** di idrossilazione, ma studi di farmacocinetica ne mostrano una migliore biodisponibilità e rapidità d'azione rispetto alla Vit.D3 anche in casi di malassorbimento.<sup>31 - 33</sup>

Il **calcitriolo** (1,25(OH)<sub>2</sub> colecalciferolo) è il metabolita sintetico attivo della Vit.D. Il suo effetto è rapido ma, essendo diretto e non regolato può esporre ad eventi avversi (ipercalcemia, urolitiasi) con maggiore frequenza rispetto alla Vit.D3. È indicato in caso di **insufficienza renale grave** (IV-V stadio) o nell'ipoparatiroidismo.<sup>12</sup>

Diidrotachisterolo, impiegato nella correzione della ipocalcemia, e alfacalcidolo, potenzialmente utile in pazienti con insufficienza renale, non dovrebbero essere impiegati nella terapia corrente della ipovitaminosi D.

La Vit.D è prodotta nella cute esposta ai raggi UV dove il 7 deidrocolesterolo viene trasformato in pre-vitamina D e di seguito in Vit. D.<sup>15</sup>

La Vit.D viene quindi depositata nel tessuto adiposo o idrossilata in posizione 25 nel fegato a 25OH colecalciferolo (calcidiolo o calcifediolo).

La successiva idrossilazione del calcifediolo (in posizione 1) porta a 1-25 (OH)<sub>2</sub>colecalciferolo o calcitriolo, metabolita attivo sul recettore della vitamina D.

Il rene è la sede principale della 1-idrossilazione.

Il calcitriolo stimola l'assorbimento di calcio e fosforo, ne regola il deposito nel tessuto osseo e l'eliminazione renale.

Difetti importanti della funzione epatica e/o renale causano una ipovitaminosi D trattabile solo ricorrendo agli analoghi idrossilati sintetici.

**Tabella 4.** Vitamina D e suoi metaboliti attivi. Forme farmaceutiche disponibili sul mercato italiano per il trattamento della ipovitaminosi D.

T.In. = trattamento iniziale; M = Mantenimento

	Dose raccomandata	Forme farmaceutiche	Modalità di somministrazione	Generico
Ergocalciferolo (vit.D2)	T.In. 800.000 UI M. 400 UI/die	fl. bevibili e iniettabili: 400.000 UI	T. In. 400.000 UI per 2 gg consecutivi M 1 fl/anno (inizio inverno)	No
Colecalciferolo (vit.D3)	T.In. 100 U.I./die per ogni ng/mL di differenza tra i livelli minimi ed i livelli del paziente per 2-3 mesi  M 750-1000 U.I./die  Dosi da incrementare sino ad essere raddoppiate o triplicate in pazienti obesi o predisposti a grave deficit	fl. bevibili e iniettabili: 100.000 UI	T.In. 2 fl/mese per 3 mesi M 1 fl/ 2-4 mesi	No
		fl. bevibili e iniettabili: 300.000 UI	T.In. 1 fl da ripetere dopo 6 sett M 1 fl/ 6-12 mesi	
		ggt: 250 UI/gt	T.In. 20-40 gtt./die per 1-2 mesi M Giornaliera 3-4 gtt/die M Settimanale 25-30gtt ogni 7 gg  Gravidanza 3° trimestre: 3-4 gtt/ die	Si
		flaconi orali: 25.000 UI e 50.000 UI	T.In. 50.000 UI /sett per 8-12 sett. M 25.000-50.000 UI/mese	Si
Calcifediolo (25OHD)	T.In. 20-60 µg/die M 15-30 µg/ die	ggt: 5 µg/gtt	T.In. 20-60 µg/ die M 15-30 µg/ die	No
Calcitriolo 1-25(OH) <sub>2</sub> colecalciferolo	0,25 -1 µg/die	cps molli: 0,25 - 0,5 µg	0,5 - 1 µg/die	Si

# Vitamina D: quali schemi di trattamento ?

## Pazienti con valori di partenza molto bassi

Il trattamento viene raccomandato per livelli di Vit.D <20 ng/ml, la cosiddetta "carenza". Nelle persone con valori molto bassi molti autori raccomandano una dose iniziale "di attacco", seguita da dosi di mantenimento;<sup>12</sup> anche le schede tecniche recepiscono in genere questo orientamento.

In realtà **non esistono evidenze solide a favore di una correzione rapida** del deficit di Vit.D.

In presenza di valori di 25OHD <10 ng/ml un trattamento sostitutivo con dosi elevate non ha fornito migliori risultati clinici; i dati degli studi disponibili sono contraddittori, spesso limitati a casistiche ristrette o segnalazioni aneddotiche.<sup>34, 35</sup>

Uno studio in pazienti operate per frattura di femore ha mostrato che la dose di 1.000 UI/die di Vit.D3 conseguiva analoghi effetti sui livelli di 25OHD con o senza una dose "di attacco" con 50.000 o 100.000 UI.<sup>36</sup>

La somministrazione di 100 UI di Vit.D3 per 60 gg induce un aumento di 1 ng/ml di 25OHD; ipotizzando di somministrare 2.000 UI di colecalciferolo al dì (8 gocce dei comuni preparati) in due mesi si dovrebbero ottenere valori "sufficienti" anche in persone con livelli di base <10 ng/ml.<sup>37</sup>

## Mantenimento: ogni giorno, settimana, mese o anno ...

Gli studi che hanno dimostrato la riduzione del rischio di frattura con Vit.D hanno impiegato dosi giornaliere di 700-800 UI (con o senza supplementazione di calcio).

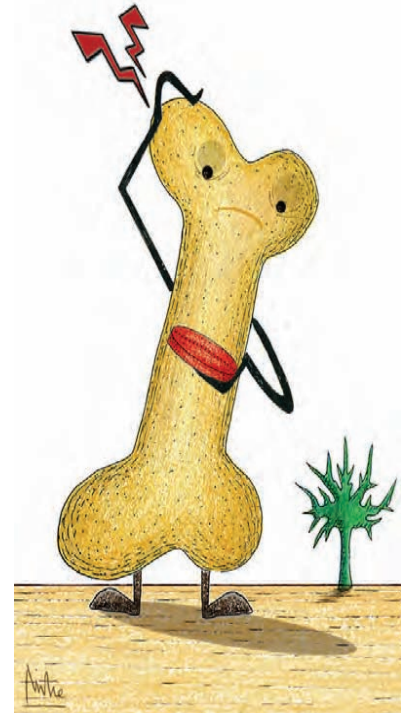
Nella pratica clinica sono invece impiegate preferenzialmente le dosi settimanali con una crescita esponenziale delle formulazioni destinate alla somministrazione quindicinale o mensile; questa scelta si basa esclusivamente su una asserita maggiore "comodità di assunzione".

In realtà uno studio su 338 anziani istituzionalizzati ha mostrato che le dosi giornaliere (600 UI) fornivano i risultati migliori sulla 25OHD rispetto alle dosi settimanali (4.200 UI) o mensili (18.000 UI) e la somministrazione mensile conseguiva risultati peggiori di quella settimanale.<sup>38</sup>

Va rimarcato che i pochi studi disponibili di efficacia sulle fratture hanno comunque impiegato dosi giornaliere.<sup>39</sup> Il **costo quadruplo** delle dosi di flaconi da 25.000 UI rispetto a quello della **stessa dose** di principio attivo in gocce, ne spiega l'elevata pressione promozionale.

L'assunzione di quantità elevate di Vit.D singole o ravvicinate, i cosiddetti "boli annuali", ritenuta da molti compatibile con il conseguimento ed il mantenimento di livelli "fisiologici" di 25OHD,<sup>40</sup> è stata fortemente messa in discussione dai risultati degli unici due RCT ad oggi disponibili. Nei gruppi trattati con dosi elevate orali o parenterali di Vit.D si osservava un aumento significativo di cadute e/o di fratture.<sup>41,42</sup> (vedi tab.5)

Dovrebbe essere preferita la via di somministrazione orale pur in assenza di studi che ne documentano la preferibilità. Secondo le LG, l'impiego della via parenterale andrebbe prudenzialmente limitato ai casi con accertato o presunto ridotto assorbimento per os (es. chirurgia bariatrica o malattie infiammatorie intestinali)<sup>12</sup> preferendo dosi di 100.000 UI/3-4 mesi, risultate sicure diversamente dalle dosi annuali.<sup>43</sup>



**Tabella 5.** Effetti su cadute e fratture di diverse modalità di somministrazione di "boli" di Vit. D.  
In rosso i valori statisticamente significativi.  
NS= differenza non significativa

	Smith 2007 <sup>41</sup>	Sanders 2010 <sup>42</sup>
N. pazienti	9.440 ♀ e ♂	2.256 ♀
Dosi studiate (UI)	Vit.D <sub>2</sub> 300.000 UI in dose singola im in autunno vs. Placebo	Vit.D <sub>3</sub> 500.000 in 5 dosi orali da 100.000 UI a giorni alterni in autunno-inverno vs. Placebo
Durata studio	3 anni	2 anni
Cadute	2.544 vit.D 2.577 placebo (NS)	2.892 vit.D 2.512 placebo <b>(+ 16%)</b>
Fratture	Non vertebrali 306 vit.D vs. 279 placebo (NS)	171 vit.D vs. 135 placebo <b>(+ 22%)</b>
	femore - polso 129 vit.D vs. 92 placebo <b>(+ 33%)</b>	

# Vitamina D

## In conclusione

Diversi studi epidemiologici hanno mostrato bassi livelli di vitamina D in pazienti affetti da varie patologie. Questi, assieme ad altri dati di laboratorio, suggerivano un possibile impiego della vitamina D nel miglioramento della performance muscolare, nella prevenzione di cadute, fratture, malattie cardiovascolari e alcuni tipi di neoplasia.

Purtroppo i risultati degli studi randomizzati hanno confermato solo in minima parte le ipotesi iniziali di efficacia. In pratica, solo in poche condizioni esistono solide evidenze per raccomandare la supplementazione di vitamina D.

Nonostante la sua enorme diffusione, il dosaggio della vitamina D dovrebbe essere riservato a soggetti a rischio e/o sintomatici (iperparatiroidismo, dolori neuromuscolari, astenia profonda senza apparente motivo).

In alcune popolazioni (anziani istituzionalizzati, pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica o con malassorbimento) è regolarmente presente una ipovitaminosi D, il trattamento con dosi sostitutive è indicato anche senza dosaggi di conferma.

L'Institute of Medicine Americano ha stabilito in **16-20 ng/ml** il livello di 25OHD sotto il quale iniziare una supplementazione.

L'innalzamento del limite a 30 ng/ml, proposto da varie Società scientifiche che definiscono "insufficienti" i livelli tra 20 e 30 ng/ml, appare contestabile in quanto basato su pochissimi studi non clinici e di qualità discutibile e sul presupposto che, essendo la vitamina D innocua, è possibile eccedere senza rischi. Tale scelta porterebbe a trattare quasi il 90% della popolazione e questo dovrebbe fare riflettere. Inoltre i risultati di studi recenti di buona qualità mostrano che il trattamento della cosiddetta "insufficienza" non induce benefici sulla densità minerale ossea e sui test di funzione neuromuscolare.

In gruppi di persone trattate con i cosiddetti "boli annuali" è stato riscontrato addirittura un aumento del rischio di cadute e/o fratture.

Il trattamento sostitutivo, con dosi adattate al peso, andrebbe riservato agli anziani istituzionalizzati, ai pazienti in cura con farmaci anti-osteoporosi, con iperparatiroidismo secondario o con carenza accertata soprattutto se sintomatici.

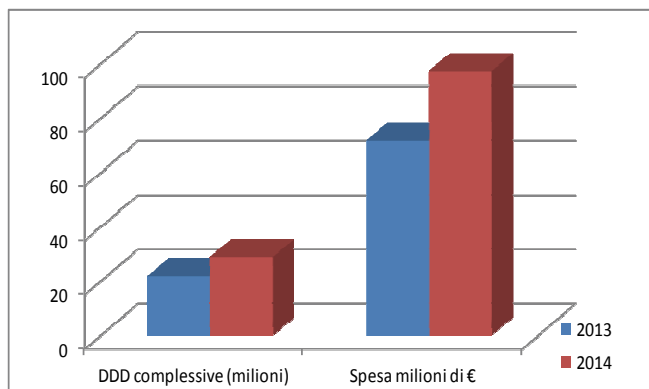
### Una riflessione: la storia si ripete...

Negli anni '80 studi epidemiologici osservazionali mostrarono l'associazione tra bassi livelli delle vitamine antiossidanti A ed E ed aumento del rischio di alcuni tipi di tumore o di malattie cardiovascolari. Le successive ricerche smentirono la ipotizzata efficacia preventiva di queste vitamine, mostrando al contrario un aumento del rischio in alcune popolazioni trattate. Anche l'effetto protettivo della vitamina E sui tumori prostatici era stato ipotizzato su basi osservazionali ma negli studi randomizzati il rischio risultava aumentato nei maschi trattati.

Lo stesso sta verificandosi oggi per la vitamina D per la quale gli studi randomizzati metodologicamente corretti non confermano i benefici attesi in base ai risultati degli studi osservazionali ed in certe condizioni evidenziano al contrario una tendenza all'aumento del rischio di cadute e di fratture...



### Come viene prescritta la vitamina D



**Figura 1.** Andamento delle prescrizioni di vitamina D in Italia. (Fonte OsMed)

L'analisi comparativa dei dati 2013-2014 mostra un incremento del 27% per le DDD e del 34% della spesa: l'incremento è legato principalmente alla prescrizione dei flaconi bevibili. I dati preliminari (al momento parziali) del 2015, mostrano per le DDD un aumento addirittura del 172%.

Questa pubblicazione va citata come:

**Maestri E, Giroladini R, Magnano L, Pasi E, Marata AM.**

*Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2016; 1: 1-8

**Pacchetti Informativi sui Farmaci n.1/2016**

Periodico di Informazione medica della Regione Emilia Romagna

Direttore responsabile: Giulio Formoso

Vicedirettore: Anna Maria Marata

Disegni: Mitra Divshali

Questa copia è stata chiusa in redazione il 31/12/2015 ed aggiornata il 31/3/2016

Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006

ISSN 1972-3245





## Bibliografia - 1

1. Rosen CJ Vitamin D Insufficiency *N Engl J Med* 2011; 364: 248-254
2. Holick MF Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–281
3. Holick MF, Chen TC Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 87: 1080S–1086S
4. Weiderpass E, Veierød MB. Ultraviolet exposure and women's health. *Maturitas* 2011; 70: 208–209
5. Tangpricha V Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1645-1649.
6. Koutkia P, Lu Z, Chen TC et al. Treatment of vitamin D deficiency due to Crohn's disease with tanning bed ultraviolet B radiation. *Gastroenterology* 2001; 121: 1485-1488.
7. Ibrahim SF, Brown MD. Tanning and cutaneous malignancy. *Dermatol Surg* 2008; 34: 460–474.
8. Yang L, Lof, Veierød MB et al Ultraviolet Exposure and Mortality among Women in Sweden *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2011; 20: 683–690
9. Schulman JM , Fisher DE Indoor UV tanning and skin cancer: health risks and opportunities *Curr Opin Oncol.* 2009; 21: 144–149
10. Osteoporosis Australia. Calcium, vitamin D and osteoporosis. Disponibile al sito web: <http://www.osteoporosis.org.au/files/Fact%20Sheets/OTH-7665-ITA.pdf> (ultimo accesso 02/2016)
11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–1930
12. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V et al Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. *Reumatismo*, 2011; 63: 129-147
13. Adami S, Giannini S, Bianchi G et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis *Osteoporos Int* 2009; 20: 239–244
14. LeFevre, ML on behalf of the USPSTF Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement *Ann Intern Med.* 2015; 162: 133-140.
15. LeBlanc EL, Zakher B, Daeges M et al. Screening for Vitamin D Deficiency: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force *Ann Intern Med.* 2015; 162: 109-122.
16. Bilinski K, Boyages S The rise and rise of vitamin D testing *BMJ* 2012; 345: e4743 doi: 10.1136/bmj.e4743
17. Snellman G, Melhus H, Gedeborg R et al. Determining Vitamin D Status: A Comparison between commercially available assays. *PLoS ONE* 2010; 5(7): e11555. doi:10.1371/journal.pone.0011555
18. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL et al. Editors; IOM (Institute of Medicine). 2011. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington, DC: The National Academies Press
19. Isaia G, Giordano R, Rini G.B. et al. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors *Osteoporos Int* 2003; 14: 577–582
20. Viapiana O, Gatti D, Rossini M et al. Vitamina D e fratture: revisione critica della letteratura. *Reumatismo* 2007; 59: 15-19
21. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003; 22: 142-146.
22. Priemel M, von Demarsh C, Klatte TO et al. 2010 Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 305–312
23. Pérez-López FR, Brincat M, Erel CT et al. EMAS position statement: Vitamin D and postmenopausal health *Maturitas* 2012; 71: 83– 88
24. Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR et al. Treatment of Vitamin D insufficiency in post-menopausal women a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1612-1621

## Bibliografia - 2

25. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline. *JAMA Intern Med.* Published online January 04, 2016. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7148
26. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383: 146-155.
27. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD et al. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabet Endocrinol* 2014; 2: 307-320.
28. Autier P, Boniol M, Pizot C et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabet Endocrinol* 2014; 2: 76-89.
29. Logan VF, Gray AR, Peddie MC, et al Long-term vitamin D3 supplementation is more effective than vitamin D2 in maintaining serum 25-hydroxyvitamin D status over the winter months. *Br J Nutr.* 2013; 109: 1082-1088
30. Tripkovic L, Lambert H, Hart K 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.
31. Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B et al. Pharmacokinetics of oral vitamin D (3) and calcifediol. *Bone* 2014; 59:14-19
32. Cashman KD, Seamans KD, Lucey AJ Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1350-1356
33. Leichtmann GA, Bengoa JM, Bolt MJ et al. Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in patients with both Crohn's disease and intestinal resection. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54: 548-552
34. Sakalli H, Arslan D, Yucel AE. The effect of oral and parenteral vitamin D supplementation in the elderly: a prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Rheumatol Int.* 2012; 32: 2279-2283
35. Glendenning P, Zhu K, Inderjeeth C et al. Effects of three-monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility, and muscle strength in older postmenopausal women: a randomized controlled trial *J Bone Miner Res.* 2012; 27:170-176.
36. Papaioannou A et al randomized controlled trial of vitamin D dosing strategies after acute hip fracture: No advantage of loading doses over daily supplementation *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011, 12:13513
37. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP & al IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010; 21: 1151-1154
38. Chel V, Wijnhoven HAH, Smit JH et al. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents *Osteoporos Int.* 2008; 19: 663-671
39. Chung M, Lee J, Terasawa T et al. Vitamin D With or Without Calcium Supplementation for Prevention of Cancer and Fractures: An Updated Meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force *Ann Intern Med.* 2011; 155: 827-838.
40. Kearns MD, Binongo JN, Watson D et al. The effect of a single, large bolus of vitamin D in healthy adults over the winter and following year: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Eur J Clin Nutr.* 2015; 69:193-197
41. Smith H, Anderson F, Raphael H, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women - a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46: 1852-1857.
42. Sanders K, Stuart AL, Williamson EJ Annual high-dose oral Vitamin D and falls and fractures in older women: A Randomized Controlled Trial *JAMA* 2010; 303: 1815-1822
43. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 469-474

