

Vitamina D, sì o no?

Le evidenze a supporto dello screening per il deficit di vitamina D nella popolazione generale sono oggi insufficienti, anche se va tenuto presente che questo non può essere esteso a pazienti con osteoporosi, storia di fratture o basso introito di vitamina D. Un'altra criticità sul tema è la mancanza di valori di riferimento universalmente accettati per definirne la carenza: l'adozione di quelli statunitensi permetterebbe un uso più razionale della supplementazione

Giorgia Betteto* - Giuseppe Maso**

**Medico in formazione - **Medico di famiglia, Prof. Medicina di Famiglia - Università di Udine*

► Dimensioni del problema

Nonostante l'interesse sempre maggiore dell'opinione pubblica verso il tema e la tendenza generale della comunità medica del nostro Paese ed estera ad un sempre più frequente ricorso allo screening del livello sierologico della vitamina D e all'integrazione della stessa, è giunto il momento di interrogarci sull'effettiva importanza ed efficacia di tale provvedimento.

La vitamina D viene sintetizzata a livello cutaneo a partire dal 7-deidrocolesterolo, quindi va incontro a due successive reazioni di idrossilazione (in sede renale ed epatica) per essere trasformata nella sua forma attiva (1,25-OH-D). La quota ingerita attraverso l'intestino viene rapidamente assorbita e trasportata, attraverso i vasi linfatici, al tessuto adiposo. Da qui, vista la sua natura particolarmente lipofila, viene rilasciata in una quota irrisoria rispetto a quella immagazzinata.

Interviene principalmente sul metabolismo del calcio: livelli insufficienti sono correlati a ridotto assorbimento intestinale, iperparatiroidismo secondario e aumentato riassorbimento osseo. L'ipovitaminosi D si manifesta come rachitismo nel paziente pediatrico e come osteomalacia nel paziente adulto. Bassi livelli di calcio sono correlati anche all'insorgenza di osteoporosi. Si

tratta di una malattia sistemica caratterizzata da un calo della massa ossea e da un'alterazione della microarchitettura tissutale che esitano in un'aumentata fragilità e suscettibilità alle fratture. Secondo gli attuali livelli ematici di riferimento l'86% delle donne italiane con età >70 anni dimostra livelli di vitamina D insufficienti alla fine dell'inverno e dati ancora peggiori si rilevano andando a considerare i pazienti istituzionalizzati o portatori di comorbidità. Si parla di "paradosso scandinavo" per definire la maggior prevalenza di questa condizione nel bacino del Mediterraneo rispetto ai Paesi del Nord Europa, dove è pratica diffusa l'integrazione degli alimenti con vitamina D. Le cause dell'aumento di prevalenza di questa condizione vanno ricercate nell'invecchiamento della popolazione generale (correlato a un apparato di sintesi meno efficiente), ma anche nell'obesità sempre più diffusa e nelle terapie farmacologiche (in particolare la terapia cronica con glucocorticoidi). Nel nostro Paese è inoltre rilevante l'associazione tra ipovitaminosi D e osteoporosi che riguarda soprattutto le donne dopo la menopausa e gli uomini in età senile.

Il crescente impatto di questa condizione sulla popolazione ha portato i medici a propendere per la supplementazione routinaria come misura

più efficace di prevenzione delle fratture rispetto a screening ematochimici e tecniche di imaging.

Questo aumentato ricorso a tale principio attivo è testimoniato dal rapporto AIFA del 2016 sul consumo dei medicinali. Due sono i dati particolarmente significativi: dal 2006 al 2016 la spesa relativa alla vitamina D è passata da 24 a 208 milioni di euro e il colecalciferolo è passato dal 63° posto del 2012 all'8° posto del 2016 nella classifica dei principi attivi a maggior spesa. Questo aumento del numero di prescrizioni del farmaco fa sospettare casi di inappropriatezza prescrittiva.

Il ricorso all'integrazione multivitaminica è una tendenza, diffusa a livello internazionale, che risente anche della pressione commerciale, testimoniata dalla vastità e varietà dell'offerta. Anche negli Stati Uniti è stato registrato un aumento di ricorso a supplementi multivitaminici da parte della popolazione generale adulta del 30% tra il 1988 e il 1994 e del 39% tra il 2003 e il 2006.

► Definizioni e cut off per stati carenziali e fabbisogno

Alla base di questo fenomeno c'è senza dubbio la mancanza di linee guida condivise. In effetti, come mostrato nella *tabella 1*, i cut off proposti per

Tabella 1

Interpretazione dei livelli sierici di vitamina D da parte di società scientifiche e istituti internazionali

Interpretazione							
Nmol/L	ng/ml	SIOMMS	ES	NAM/NIH	AGS ¹	SACN	NOS
<25	<10	Grave carenza	Carenza	Carenza	Carenza	Carenza	Carenza
25-60	10-20	Carenza	Carenza	Rischio di inadeguatezza ²	Carenza	Sufficienza ³	Rischio di inadeguatezza
50-75	20-30	Insufficienza	Insufficienza	Insufficienza	A rischio di carenza	Sufficienza ³	Sufficienza
75-125	30-50	Concentrazione desiderabile	Concentrazione desiderabile	Sufficienza	Concentrazione minima accettabile	Sufficienza ³	Sufficienza
125-250	50-100	Possibile insorgenza di eventi avversi	Concentrazione desiderabile	Possibile eccesso di eventi avversi	Possibile insorgenza		
250-375	100-150	Possibile insorgenza di eventi avversi		Possibile eccesso di eventi avversi	Possibile insorgenza		
>375	>150	Intossicazione			Tossicità		

AGS (American Geriatrics Society); ES (Endocrine Society); NAM (National Academy of Medicine), NHI (National Institute of Health); NOS (National Osteoporosis Society); SACN (Scientific Advisory Committee on Nutrition); SIOMMS (Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo, delle Malattie dello Scheletro); USPSTF (United States Preventive Services Task Force)

¹: valori applicabili alla popolazione anziana; ²: 11-20 ng/mL per la popolazione pediatrica, 12-20 ng/mL per gli adulti; ³: livelli di protezione per la popolazione ("Population protective level")

le condizioni di carenza e insufficienza proposti dalle società scientifiche italiane e internazionali sono diversi.

La SIOMMS (Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo, delle Malattie dello Scheletro) definisce carenza di vitamina D un livello inferiore a 20 ng/ml e propone dosaggi più alti per l'integrazione rispetto alle altre società. Viene infatti consigliata, in caso di carenza, la somministrazione di una dose d'attacco compresa tra le 400000 e le 600000 UI nell'arco di otto settimane, seguita da una dose di mantenimento compresa tra le 1000 e le 4000 UI giornaliere. È inoltre suggerita, a scopo preventivo, l'assunzione dell'integrazione anche alla popolazione anziana e alle donne in post-menopausa.

La definizione dei livelli di carenza e insufficienza deriva comunque soltanto dall'osservazione di indicatori indiretti come l'assorbimento intestinale e i livelli ematici di PTH. Ma l'in-

dicazione alla supplementazione finalizzata alla riduzione del rischio di fratture, del rischio di cadute o al miglioramento della performance fisica, non sembra supportata da sufficienti evidenze scientifiche.

Al contrario, la NAM (National Academy of Medicine, USA) considera adeguati al mantenimento di una massa ossea normale valori di 25-OH-D superiori a 20 ng/mL mentre definisce carenza solo livelli inferiori a 12 ng/mL. All'interno dell'intervallo compreso tra 12 e 20 ng/mL il paziente è a rischio di sviluppare una condizione di carenza e quindi l'indicazione alla supplementazione va ponderata in base alle comorbidità, e quindi ai fattori di rischio per l'osteoporosi, che egli presenta. La stessa NAM stabilisce i *dietary reference intake* a 600 UI per i pazienti con meno di 70 anni e a 800 UI per i pazienti più anziani. Il limite massimo di tollerabilità giornaliera risulta essere pari a 4000 UI. Intake superiori

infatti si accompagnano ad effetti avversi non trascurabili. Ipercalcemia e ipercalcemia devono essere considerati come segno spia di eccessiva supplementazione che si accompagna a tossicità renale (in particolare nefrolitiasi), calcificazioni vascolari e a carico dei tessuti molli.

A supporto di più bassi valori di riferimento, va inoltre considerato che una sufficiente esposizione solare a livello di viso, braccia, gambe o schiena, tale da produrre una carnagione rosa chiaro, equivale all'assunzione orale di 20000 UI di vitamina D.

Anche la USPSTF (United States Preventive Services Task Force) si esprime contro la supplementazione con vitamina D (anche in combinazione alla somministrazione di calcio) nella popolazione adulta asintomatica non istituzionalizzata. Appaiono infatti non sufficienti le evidenze a supporto dei suoi benefici in termini di prevenzione delle fratture, le quali invece trovano come

principale fattore di rischio, e quindi potenziale bersaglio di efficaci attività di prevenzione, le cadute a terra.

Una review pubblicata dalla Cochrane Collaboration mette in evidenza come non ci sia indicazione alla supplementazione di vitamina D per migliorare la densità minerale ossea nemmeno nella popolazione pediatrica sana.

Risulta invece meritevole di ulteriori approfondimenti la potenziale utilità clinica della stessa nei bambini che mostrano livelli carenziali, correlati all'insorgenza di rachitismo (le cui potenziali complicanze sono rappresentate, ad esempio, da crisi epilettiche e cardiomiopatia). Un basso valore di densità minerale ossea è il principale fattore di rischio per lo sviluppo, in età adulta, di osteoporosi ed è funzione del picco di massa ossea (di cui il 90% si forma prima dei diciotto anni) e della successiva perdita.

Un'ulteriore criticità che contribuisce alla mancanza di valori di riferimento universalmente accettati è rappresentata dal fatto che gli studi attraverso i quali questi dati vengono prodotti non sono stati condotti sulla popolazione sana, bensì su specifiche categorie di pazienti portatori di condizioni morbose che rappresentano di per sé un fattore di rischio.

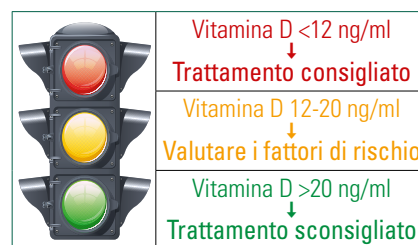
Nella popolazione generale invece, è stata smentita l'associazione tra la supplementazione della vitamina D e la riduzione del rischio di cardiopatia ischemica, accidenti cerebrovascolari o cancro. In particolare, l'associazione con la patologia neoplastica era sostenuta soprattutto da studi preclinici e tali risultati erano frutto di analisi post-hoc, metanalisi e end-point secondari. Non sembra inoltre avere alcun effetto significativamente positivo sulle malattie croniche non scheletriche, in particolare asma, BPCO, depressione, diabete mellito, sindrome da affaticamento cronico, insufficienza cardiaca,

ipertensione e corredo sintomatologico post-menopausale. Due trial clinici randomizzati-controllati (in doppio cieco, farmaco versus placebo), pubblicati su *JAMA*, hanno inoltre smentito l'effetto positivo della supplementazione di vitamina D anche nei pazienti affetti da osteoartrite, mettendo in evidenza come il ricorso a tale terapia in realtà non si accompagna a un miglioramento del decorso della patologia né da un punto di vista clinico (in termini di riduzione del dolore) né da un punto di vista radiologico (in termini di spessore della cartilagine articolare). Quanto al dosaggio del livello sierematico della vitamina D, siamo nuovamente di fronte alla mancanza di riferimenti chiari e universali. Le evidenze a supporto dello screening nella popolazione generale sono insufficienti. Sun et al. hanno dimostrato, attraverso tre diversi metodi di randomizzazione mendeliana, come, nella popolazione generale asintomatica europea, non ci sia correlazione tra i livelli sierematici di vitamina D e la densità minerale ossea, parametro utilizzato per la diagnosi di osteoporosi. Diretta conseguenza è che la supplementazione di calcio e vitamina D non si accompagna a minor rischio di osteoporosi e di fratture.

Va tuttavia tenuto presente che tali risultati non possono essere estesi a pazienti con osteoporosi, storia di fratture o basso introito di vitamina D.

► Consigli utili per la pratica clinica

Alla luce di quanto affermato finora appare opportuno un adeguamento della pratica clinica. L'adozione dei valori di riferimento statunitensi permetterebbe un uso più razionale della supplementazione che ridurrebbe l'incidenza degli effetti avversi ed eviterebbe inutili sprechi di risorse per il sistema sanitario nazionale.



C'è quindi sempre l'indicazione al trattamento di pazienti che mostrano livelli sierematici di vitamina D inferiori ai 12 ng/mL, considerati inadeguati.

Per coloro i quali mostrano valori compresi tra 12 e 20 ng/mL andrebbero valutati i fattori di rischio per osteoporosi e di fratture. Tra questi troviamo: bassa densità minerale ossea, storia di cadute (dal 10% al 15% delle cadute esitano in frattura e quasi tutte le fratture dell'anca sono correlate a caduta, sesso femminile, menopausa, abitudine al fumo, utilizzo cronico di glucocorticoidi e di altri farmaci in grado di alterare il metabolismo osseo (per esempio inibitori dell'aromatasi). Non andrebbero assolutamente trattati, invece, i pazienti che presentano un livello di vitamina D superiore a 20 ng/ml poiché tali valori rappresentano un indice di adeguata acquisizione della stessa.

Al medico, e in particolare al medico di famiglia, rimane comunque il compito di focalizzare l'attenzione del paziente sulla necessità, prima ma anche durante l'eventuale trattamento, di un corretto stile di vita.

La prevenzione primaria infatti risulta essere la migliore arma a disposizione del medico di famiglia: è importante perciò sensibilizzare il paziente ad una dieta varia e bilanciata, un livello di attività fisica anche moderato ma costante e una sufficiente esposizione solare.

• Questo articolo sarà pubblicato anche in *Italian Journal Of Primary Care*

Bibliografia disponibile a richiesta