Vitamina D: come e quando prescriverla

Dott. Mario Verri
Servizio di Endocrinologia
P.O. Penne AUSL Pescara

La quantita' di ***25(OH) vitamina D*** (idrossilata in sede epatica da 25-idrossilasi) e' strettamente dipendente dalla disponibilita' dei precursori.
La sua emivita' e' di circa 15-18 giorni. Le suddette caratteristiche la rendono

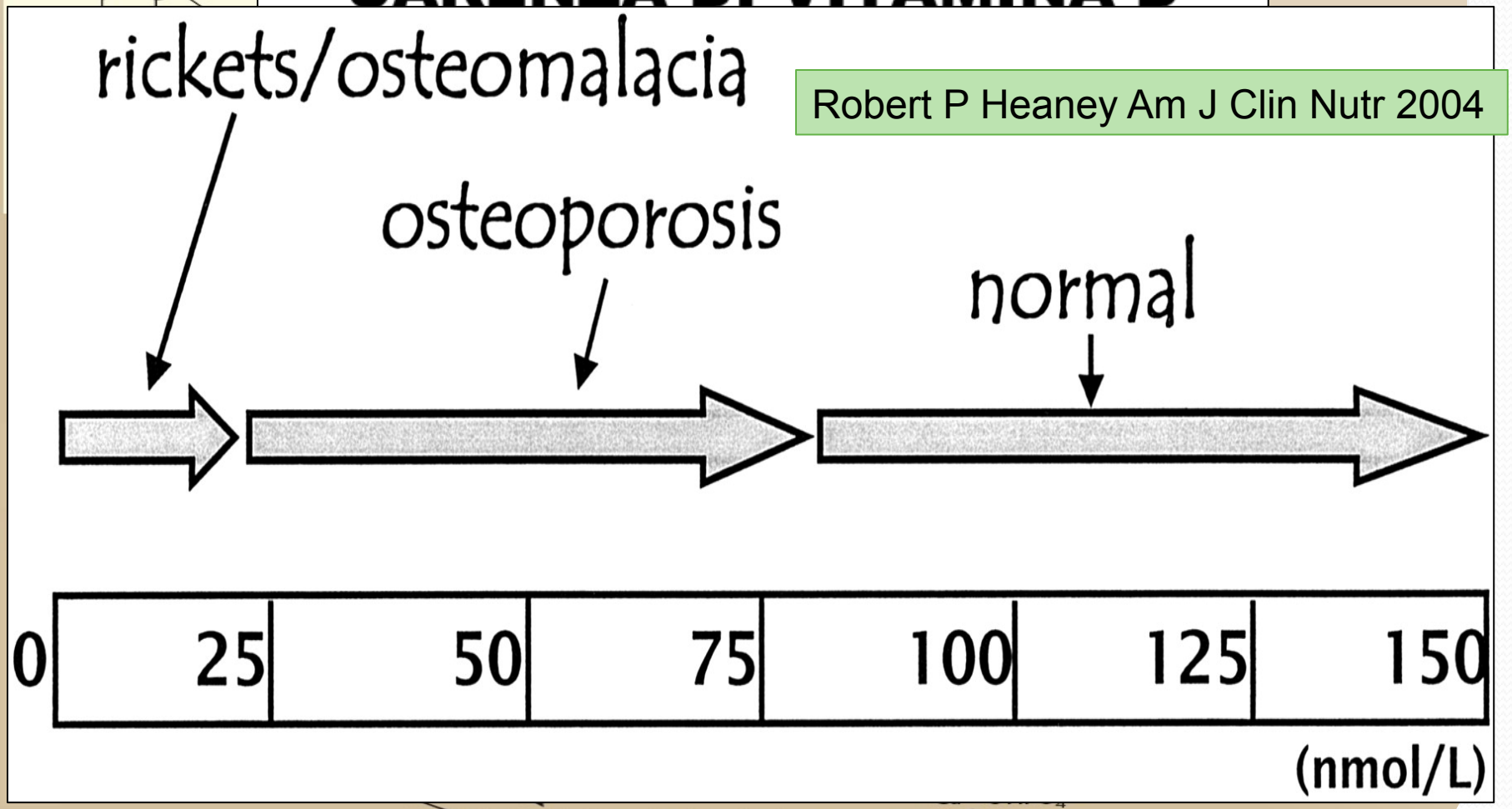
Indicatore dello status vitaminico D

definizione	nmol/L	ng/ml(fattore di conversione 2.3)
carenza	**< 50**	**< 20**
insufficienza	**50-75**	**20-30**
eccesso	**>250**	**>100**
tossicita'	**>375**	**>150**

Vitamin D Deficiency
Michael F. Holick, M.D., Ph.D.
N Engl J Med 2007;

CARENZA DI VITAMINA D

Robert P Heaney Am J Clin Nutr 2004



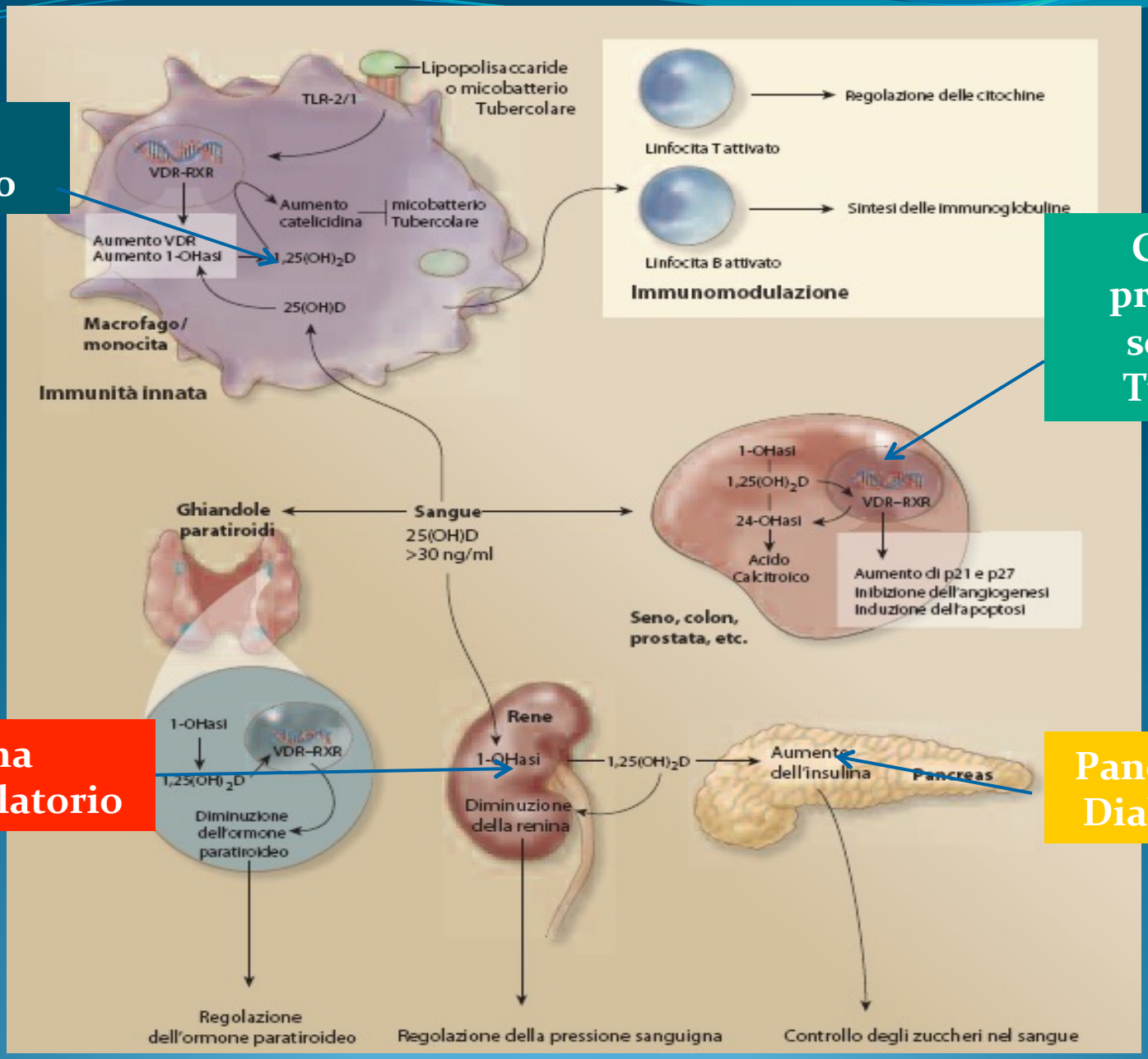
Gli effetti extrascheletrici della vitamina D

Sistema immunitario

Colon, prostata, seno…/ Tumori

Reni /sistema cardio circolatorio

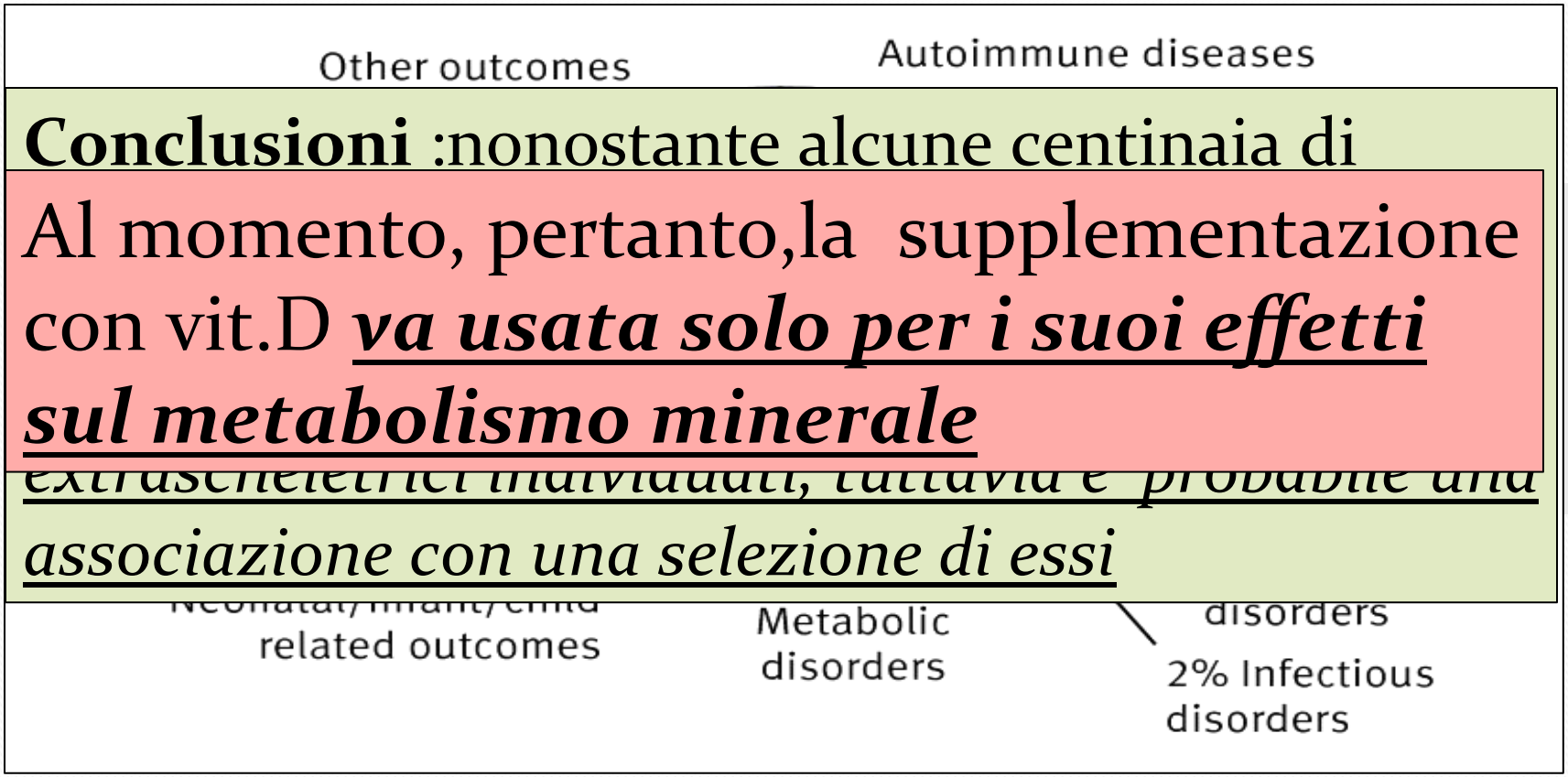
Pancres/ Diabete



Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials

Evropi Theodoratou et al, BMJ. 2014; 348: g2035.

Objective valutare l'ampiezza, la validità, e la presenza di biases nelle associazioni di vitamina D con differetnti outcomes



Conclusioni :nonostante alcune centinaia di

Al momento, pertanto,la supplementazione con vit.D ***va usata solo per i suoi effetti sul metabolismo minerale***

extrascheletrici individuati, tuttavia è probabile una associazione con una selezione di essi

Map of 137 vitamin D related outcomes: percentage of outcomes per outcome category for all study designs

Studies on vitamin D status in independent elderly populations from several European countries arranged according to latitude (north to south) Lars Ovesen et al Søborg, Denmark 2003

Country	Study	Age (years)		Gender	*n*	Serum 25(OH)D (nmol/l)		Lower reference so limit (nmol/l)	Vitamin D deficiency (%)	Season
		Mean	SD			Mean	SD			
Iceland	Sigurdsson *et al.* (2000)		70	F	308	53	20	30	13	Winter
Sweden	Melin *et al.* (1999)		>80	M	23	70	23	25	4	Winter
										seasons
					800			25	8	
Austria	Kudlacek *et al.* (2003)	>60		M	40	57	31	25	26	Winter
				F	65	43	27			
Germany	Scharla *et al.* (1996)	50–80*		M, F	415	43	23	25	24	Winter
France	Chapuy *et al.* (1996)	80	3	F	440	43	25	30	39	Winter
Italy	Bettica *et al.* (1 999)	59	8	F	570	45	20	30	28	All the seasons

La carenza di vitamina D è molto frequente in Italia, in cui interessa ***il 50% dei giovani e la quasi totalità degli anziani durante il periodo invernale (86% delle donne di età > 70 anni).*** La prevalenza è maggiore in Europa rispetto ad Asia ed Australia

. **Pazienti con diagnosi accertata di rachitismo o osteomalacia**
· **Pazienti con diagnosi accertata di osteoporosi** (necessario aver eseguito la densitometria ossea computerizzata)
· **Insufficienza renale cronica**
· **Insufficienza epatica**
· **Sindromi cliniche da malassorbimento intest**inale:

malattie croniche intestinali
celiachia
chirurgia bariatrica
enterite da radiazioni

• **Bambini ed adulti di razza afro-americana ed ispanica**
• **Donne in gravidanza e lattanti**
· **Iperparatiroidismo primitivo**
· **Bambini ed adulti obesi (BMI > 30)**
· **Iperparatiroidismo secondario** (diagnostica differenziale per le forme da carenza di vitamina D)
• **Cadute frequenti nell'anziano** (miopatie da stati carenziali)
· **Assunzione cronica di farmaci che inducono ipovitaminosi D:**

-antiepilettici (fenobarbital),
- glucocorticoidi
- antifungini
- antivirali per HIV
- colestiramina

. **Malattie infiammatorie granulomatose**
. **Malattie linfoproliferative.**
.
DMT1-3

In soggetti di età inferiore a 60 anni con uno stile di vita caratterizzato da normale esposizione solare (una vacanza marina all'anno, e più di 20 minuti/die di vita all'aperto nel periodo estivo), ***non risulta indicato eseguire controlli per verificare un eventuale stato di insufficienza e quindi neppure di supplementi***.

In soggetti con una età tra 60 e 70 anni rilevante possibilita' di carenza di vitamina D .

Un controllo dei livelli di 25(OH)D appare giustificato.

Accettabile appare anche un approccio pragmatico che

In persone di età superiore a 70 anni (ed in maniera crescente con l'avanzare dell'età) che non assumano supplementi di vitamina D ***la carenza vitaminica ha una prevalenza vicina al 100%.*** In questi casi, laddove non sia indispensabile il controllo della 25(OH)D per concomitanti condizioni patologiche, ***si può intraprendere trattamento empirico reintegrativo senza effettuarne un dosaggio preliminare***

Life stage group	IOM recommendations				Committee recommendations for patients at risk for vitamin D deficiency	
	A in					
Children						
1–3 yr						
4–8 yr						
Males						
9–13 yr						
14–18 yr						
19–30 yr						
31–50 yr						
51–70 yr						
>70 yr						
Females						
9–13 yr						
14–18 yr						
19–30 yr						
31–50 yr						
51–70 yr						
>70 yr		400 IU (10 µg)	800 IU (20 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU

SIOMMMS Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro

Il fabbisogno di vitamina D varia da 1.500 UI/die (adulti sani) a 2.300 UI/die (anziani).

Esso puo aumentare con l'eta, la massa corporea, la massa grassa e l'apporto di calcio.

L'alimentazione in Italia fornisce in media circa 300 UI/die, per cui quando l'esposizione solare è virtualmente assente debbono essere garantiti supplementi per 1.200-2.000 UI/die.

Adami et al. 2011,

Michael F. Holick Neil C. Binkley
Heike A. Bischoff-Ferrari Catherine M *J Clin Endocrinol Metab 96: 1911–*

SIOMMMS Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro

La vitamina D va normalmente somministrata per via orale in corrispondenza del pasto, limitando l'utilizzo della via intramuscolare ai pazienti con

La dose di vitamina D consigliata viene espressa come posologia giornaliera. Tuttavia, ***a parita' di dose cumulativa, la vitamina D puo' anche essere somministrata attraverso boli settimanali***

Per migliorare l'aderenza al trattamento e possibile ricorrere anche a ***boli mensili o trimestrali***
In alcuni casi si e ' ricorso per ragioni pratiche anche ad un bolo annuale

Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency 2013
S. Adami et al

From: **Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women: A Randomized Controlled Trial .** Sanders KM et al.

JAMA. 2010;303(18):1815-1822. doi:10.1001/jama.2010.594

double-blind, placebo-controlled trial of 2256 community-dwelling women, aged 70 years or older, considered to be at high risk of fracture were randomly assigned to receive cholecalciferol or placebo each autumn to winter for 3 to 5 years. The study concluded in 2008. ***Intervention 500 000 IU of cholecalciferol or placebo***

I risultati di questo studio suggeriscono un approccio preventivo di comunita' con boli piu contenuti ***(al massimo di 300.000 UI).***

Biases: - non erano stati controllati i fattori di rischio di cadute e di frattura
- la popolazione studiata presentava livelli iniziali di 25(OH)D doppi rispetto alla popolazione anziana italiana,

This analys ... rds models. CI indicates confidence intervals; HR, hazard ratio.

Prodotti a base di vit D in commercio in Italia

Principio attivo	Nome commerciale	Tempo di emivita	Rischio Ipercalcemia	Modalita' di sommnistrazione
Colecalciferolo (vit.D3)	Annister , Dibase, Tredimin, Xarenel	2-3 mesi	+	giornaliera settimanale mensile trimestrale o piu'
Ergocalciferolo (vit D2)	Ostelin	2-3 mesi	+	bisettimanale settimanale
Calcifediolo (25OH-D)	Didrogyl	15 giorni	++	giornaliera settimanale
Calcitriolo(1,25-(OH)2-D]	Calcitriolo, Difix, Rocaltrol, Silkis	2-4 h	+++	giornaliera
Alfa-calcidolo (1alfa-OH-D)	Dediol, Deril, Diseon, Diserinal, Geniad, Ostidil, Sefal	24 h	+++	giornaliera
Diidro-tachisterolo(DHT)	Atiten	12-24 h	+++	giornaliera

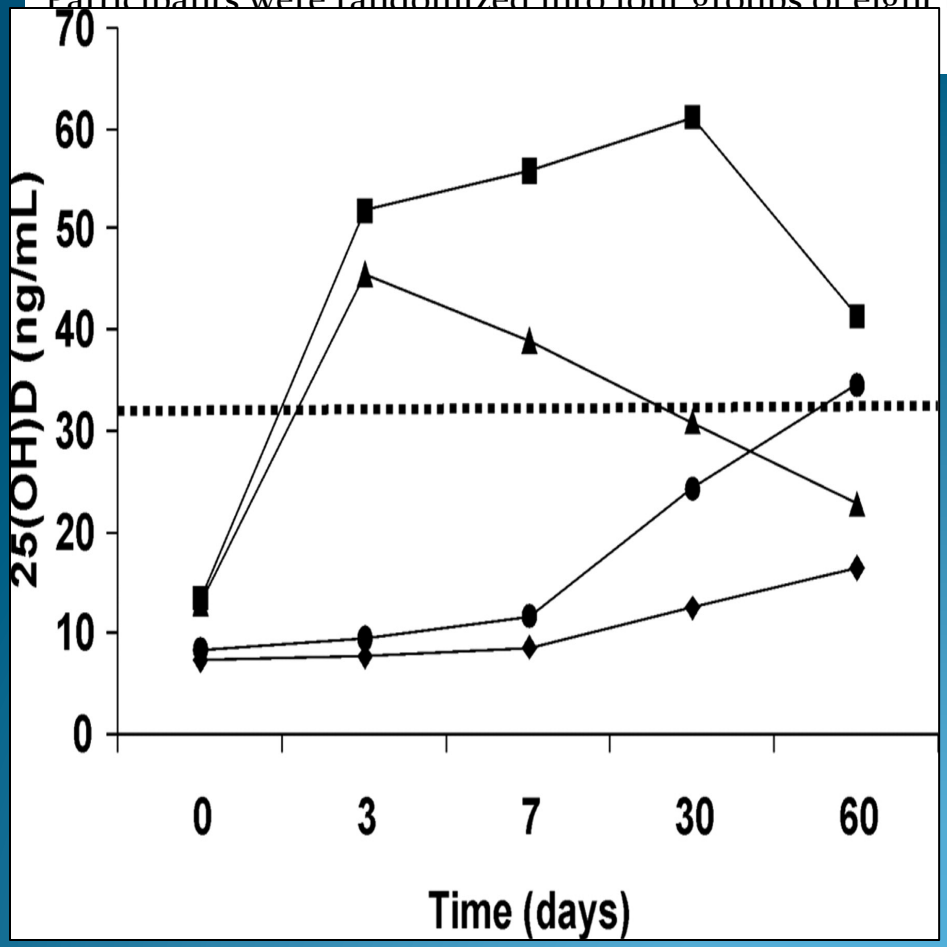
Short and Long-Term Variations in Serum Calciotropic Hormones after a Single Very Large Dose of Ergocalciferol (Vitamin D_2) or Cholecalciferol (Vitamin D_3) in the Elderly - January 14, 2009

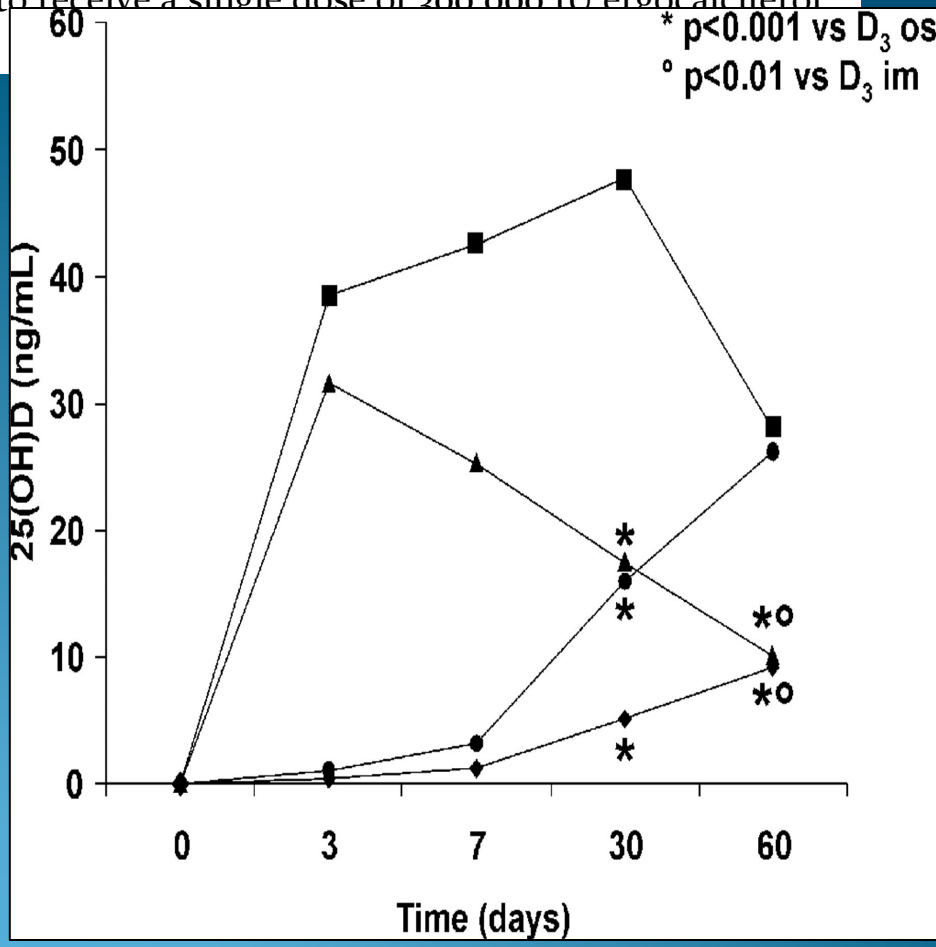
Elisabetta Romagnoli, et al-University of Rome "Sapienza,"

JCEM THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

total of 32 elderly female patients (age range 66–97 yr), with vitamin D deficiency was included in the study. -

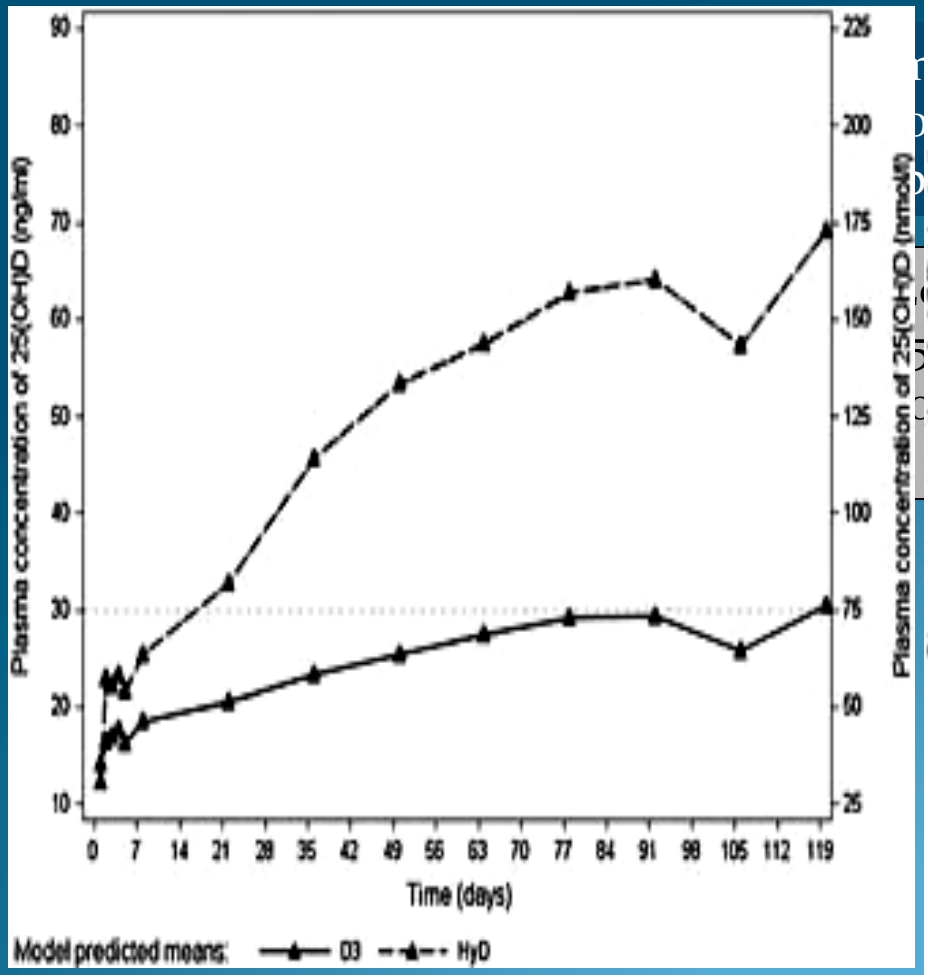
Participants were randomized into four groups of eight to receive a single dose of 300 000 IU ergocalciferol

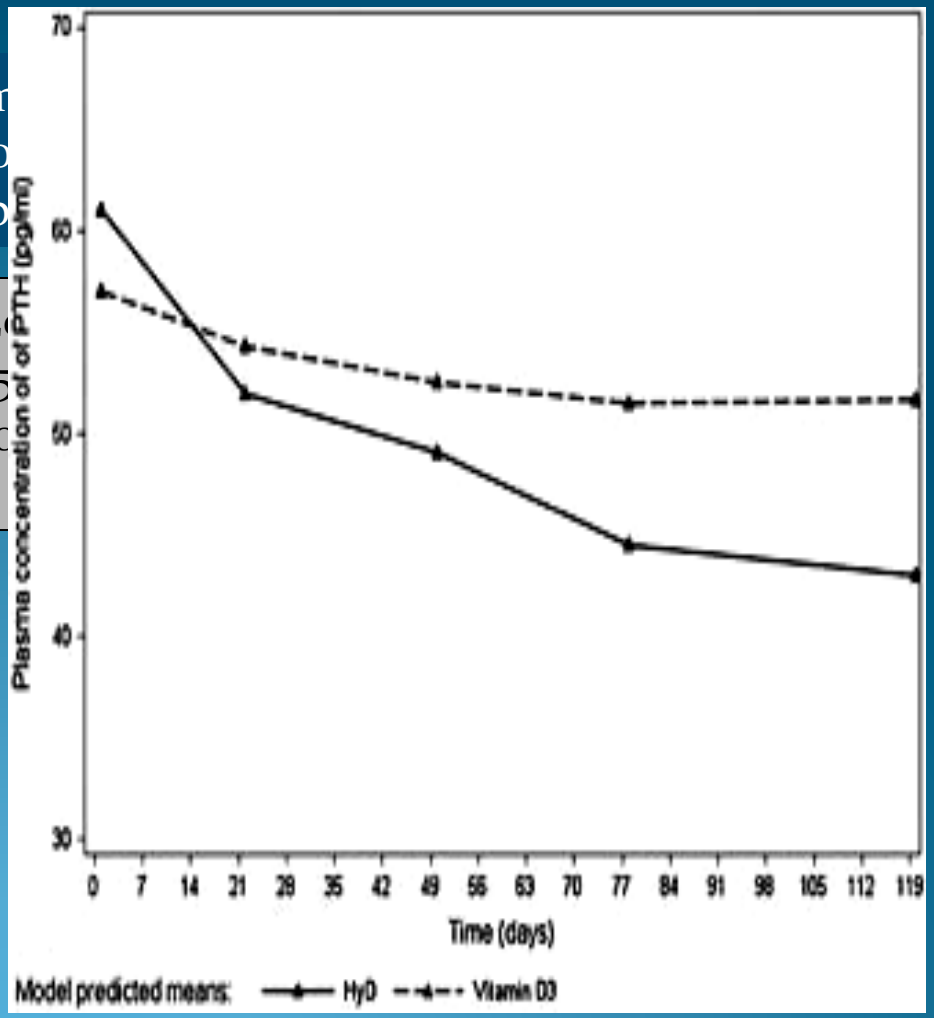




Oral supplementation with 25(OH)D_3 versus vitamin D_3: Effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity

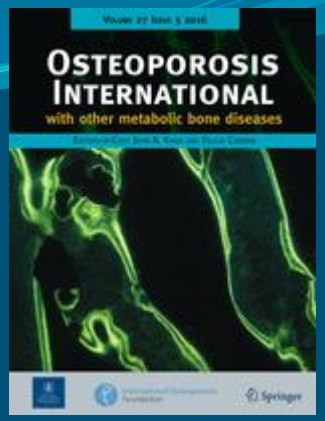
Authors: ***Heike Annette Bischoff-Ferrari et al***. 22 December 2011





Calcifediol versus vitamin D_3 effects on gait speed and trunk sway in young postmenopausal women: a double-blind randomized controlled trial.

O. Meyer et al. January 2015, Volume 2



Twenty healthy postmenopausal women with an average 25(OH)D level of 13.2 ng/ml (SD = ±3.9) and a mean age of 61.5 years (SD = ±7.2) were ***randomized to either 20 µg of calcifediol or 20 µg (800 IU) of vitamin D_3 per day in a double-blind manner.***

Le donne che ricevono calcifediolo v/s vitamina D3 presentano un maggiore miglioramento nella velocità di andatura a 4 mesi di follow-up del 18% (p = 0,046) ,aggiustato per velocità della linea di base del passo, l'età e indice di massa corporea.

Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency 2013 S. Adami et al

SIOMMMS Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro

Nella massima parte dei casi (legati a

La posologia va adattata al livello di ipovitaminosi (carenza /insufficienza)ed alla cause e fattori di ris
verso l'eventuale us
In questi casi, ino

la risposta individuale a trattamento puo' essere differente da un individuo all'altro nelle medesime condizioni carenziali e di massa corporea.

Una dose cumul
somministrare nel giro di alcune settimane, puo' variare in funzione della gravita'della carenza e della mas
(il valore di 25(OH)D rappres ottimo indicatore del fabbisc

Una dose di mantenimento, per evitare di ritornare nelle condizioni di insufficienza o carenza preesistenti

Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline Michael F. Holick, et al

JCEM THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

Condizione di rischio	Correzione del deficit	Mantenimento
Correzione di grave carenza sintomatica (miopatia o fratture)	**-25OH-D < 10 ng/mL: 50.000 IU/ settimana x 5 settimane** **- 25OH-D 10-19 ng/mL: 50.000 IU/ settimana x 3 settimane**	**Colecalciferolo 1500-2000 IU/die o 50.000 IU/mese**
Anziani (> 65 anni) Esposizione scarsa o incostante alla luce solare Carnagione scura Uso costante di creme solari protettive Obesità (BMI > 30 kg/m2) Diete vegetariane/ macrobiotiche Farmaci anti-comiziali		Patients who do not show an increase in Colecalciferolo 1000 IU/die o 25.000 IU/mese
Concomitanza di 3 o più fattori fra quelli sovra-elencati Malassorbimento Cirrosi biliare Farmaci anti-retrovirali per HIV	**6000/10000UI/die per (8 sett) (Holick et al)**	Colecalciferolo 1500-2000 IU/die o 50.000 IU/mese (3000-6000 UI /die)/Holick et al **Calcifediolo 25-50 µg/die**
Insufficienza renale cronica (IV-V stadio) **Ipoparatiroidismo primario**		**Calcitriolo 0.25-0.5 µg/die** **Alfa-calcidolo 1 µg/die**

Modificata da Filipponi P. et al. AME 2015 mod.

Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline Michael F. Holick, et al 2006

JCEM THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

Life stage group	IOM recommendations				Committee recommendations for patients at risk for vitamin D deficiency	
	Adequate intake	estimated average requirement	RDA.	tolerable upper intake level	Daily requirement	tolerable upper intake level
Infants						
6				IU (25	400–1,000 IU	2,000 IU
12				IU (38	400–1,000 IU	2,000 IU
Ch						
yr				IU g)	600–1,000 IU	4,000 IU
yr		µg)	µg)	3,000 IU (75 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU

In caso di carenza

Dagli 0-18 anno di eta': 2000 UI/die o 50.000UI D2-D3 / sett per 4- 6 settimane

VITAMIN D AND CARDIOVASCULAR, RENAL, AND BRAIN DAMAGE IN INFANCY AND CHILDHOOD

MILDRED S. SEELIG*

Vit D e gravidanza

<u>Non è mai stata documentata l'insorgenza di sindromi anche vagamente simili alla SAS nei neonati</u>

La prevenzione della carenza di vitamina D deve essere fatta come nelle donne non gravide, evitando l'uso di boli (dosi >25.000 UI).

SIOMMMS Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro

E' consigliabile effettuare una misurazione del calcio serico ed urinario prima di intraprendere il

In caso di utilizzo di metaboliti non attivi *e' raccomandato effettuare un controllo dei livelli di 25(OH)D*

Il monitoraggio periodico dei livelli di 25(OH)D e di calcio serico ed urinario va effettuato frequentemente

In caso di utilizzo di metaboliti attivi (calcitriolo ,1-alfacalcidiolo) il rischio di determinare condizione di ipercalcemia e' fondato.

E' pertanto necessario misurare il Ca sierico e urinario all'inizio della terapia, dopo 7 e 30 giorni dal trattamento e, successivamente, ogni 3-6 mesi.

Non ha alcun senso, invece, misurare la 25(OH)D poiché i metaboliti impiegati non esercitano alcun effetto sui suoi livelli.

SIOMMMS Società del Meta e delle M

Take home messages

Carenza [25(OH)D <20 ng/ml] ed insufficienza [25(OH)D tra 20 e 30 ng/ml] sono condizioni molto comuni nella popolazione italiana e la loro prevalenza aumenta con l'avanzare dell'età.

Il dosaggio della 25(OH)D sierica rappresenta il metodo più appropriato per stimare lo stato di replezione vitaminica D.

NON risulta indicata come esame di routine o per screening in individui che non appartengano a categorie a rischio.

In caso di carenza-insufficienza vanno somministrate in 5-8 settimane dosi cumulative di vitamina D variabili tra 300.000 e 1.000.000 UI.

Il metabolita da utilizzare e' rappresentato nella massima parte dei casi da colecalciferolo (in casi particolari utilizzo di calcifediolo o metaboliti attivi)

La dose giornaliera (o equivalenti settimanali, mensili o trimestrali) di mantenimento, dopo aver raggiunto livelli normali di 25(OH)D, varia in funzione dell'età e dell'esposizione solare, con un range tra 800 e 2.000 UI

Un controllo annuale dei livelli di 25(OH)D è raccomandato dopo trattamenti con dosi quotidiane superiori a 2.000 UI/die, per più anni.

I supplementi di vitamina D devono essere usati con cautela e monitorando periodicamente i livelli di 25(OH) D, metabolismo fosfo-calcico nei pazienti con malattie granulomatose ed iperparatiroidismo primitivo.

In gravidanza i supplementi con vitamina D possono essere utilizzati come nelle donne non gravide, evitando comunque l'uso dei boli

Grazie