

Vitamina D, dalle Linee Guida agli Aspetti Pratici: uso, abuso e indicazioni

Domenico Italiano
Fatima Franchina
Umberto Alecci

SIMG Messina

Parole Chiave

Vitamina D
Integrazione
Ipovitaminosi

Riassunto

Negli ultimi tempi è cresciuto notevolmente l'interesse della comunità scientifica e dell'opinione pubblica nei riguardi del deficit di vitamina D e dell'opportunità di una terapia integrativa. Lo scopo di questo articolo è fornire le informazioni necessarie per un'adeguata gestione di questo trattamento, evidenziando nel contempo pratiche scorrette ed errori in ambito prescrittivo.

Introduzione

Da diversi anni si è osservato un aumento esponenziale delle prescrizioni di vitamina D, al punto da indurre l'AIFA a pubblicare, nel 2014, un rapporto su questa crescita incontrollata (*link-web 1*). Tra i fattori che hanno contribuito in maniera significativa a questo fenomeno vi è certamente la maggiore attenzione della classe medica per le patologie scheletriche correlate alla carenza di vitamina D, che ha condizionato una ricerca più attenta e sistematica del deficit vitaminico. A ciò si aggiunge un reale aumento della prevalenza e incidenza di ipovitaminosi D nella popolazione generale italiana. Non si può però escludere che una parte di questo aumento sia effettivamente legato a fenomeni di inappropriata prescrizione. Si stima che a oggi il mercato globale della vitamina D nel mondo valga circa un miliardo di dollari. Questo articolo è rivolto a tutti i medici di medicina generale, al fine di fornire nozioni pratiche e immediate su come impostare e gestire correttamente una terapia integrativa con composti a base di vitamina D.

Funzioni della vitamina D nell'organismo

La vitamina D viene prodotta nella cute a partire dal 7-deidrocolesterolo per azione dei raggi UVB. La conversione in forma biologicamente attiva necessita di due reazioni di idrossilazione, la prima a livello epatico e la seconda a livello renale, che portano alla formazione di 1,25-diidrossicolecalciferolo o calcitriolo. Di queste la seconda costituisce la vera tappa limitante della produzione di vitamina D^{1,2}. La quota ingerita per via alimentare viene rapidamente assorbita a livello intestinale e quindi distribuita attraverso la circolazione linfatica quasi totalmente al tessuto adiposo, da cui viene liberata in piccole quantità rispetto alla quota immagazzinata. Pertanto una maggiore massa adiposa "diluisce" la vitamina D, il che spiega perché il rischio della sua carenza sia più elevato nei soggetti obesi. La vitamina D è coinvolta in moltissimi processi fisiologici e i suoi recettori sono distribuiti in tutto l'organismo. La principale funzione della vitamina D è quella di facilitare l'assorbimento intestinale del cal-

Indirizzo per la corrispondenza

DOMENICO ITALIANO
domenicoitaliano@hotmail.com

Tabella I. Interpretazione dei livelli di 25(OH)D.

Definizione	nmol/L	ng/ml
Carenza	< 50	< 20
Insufficienza	50-75	20-30
Eccesso	> 250	> 100
Tossicità	> 375	> 150

cio e fosfato. Inoltre essa aumenta indirettamente l'attività degli osteoclasti, incrementando la liberazione di calcio dalle ossa e il rimodellamento osseo. Una grave carenza di vitamina D determina il rachitismo nei bambini o l'osteomalacia negli adulti, a causa di un ritardo nella mineralizzazione. Oltre che per il metabolismo osseo, la vitamina D è necessaria per una normale contrattilità muscolare. Infatti, in condizioni di ipovitaminosi D sono stati descritti quadri di miopatia prossimale (difficoltà ad alzarsi dalla sedia, impotenza funzionale nel portare le braccia sopra la testa ecc.), di sarcopenia e di riduzione della forza muscolare^{1,2}.

Fabbisogno e stati carenziali

Una carenza di vitamina D può verificarsi quando l'assunzione dietetica è scarsa, l'esposizione alla luce solare è ridotta, i reni non sono in grado di convertire la 25-idrossivitamina D nella sua forma attiva o l'assorbimento della vitamina D da parte del tratto digestivo è insufficiente^{3,4}. Tuttavia alle nostre latitudini circa l'80% del fabbisogno di vitamina D è garantito dall'irradiazione solare e solo il 20% viene assicurato dall'alimentazione. Il grado d'irradiazione solare è influenzato dalla stagione, dal grado di copertura nuvolosa, dal contenuto di melanina della pelle e dall'uso di creme solari. La copertura nuvolosa o l'inquinamento riducono gli UVB di oltre il 50%. Inoltre i raggi UVB non penetrano il vetro, per cui l'esposizione al sole attraverso una finestra non determina la produzione di vitamina D. È stato calcolato che circa 15-30 minuti di esposizione al sole tra le ore 10 e le ore 15 almeno due volte alla settimana a livello del viso, delle braccia, delle gambe o della schiena senza protezione solare di solito portano a una sufficiente sintesi di vitamina D. Gli individui con esposizione al sole limitata devono aggiungere fonti di vitamina D alla loro dieta o assumere una supplementazione farmacologica per raggiungere i livelli sierici adeguati. Diete carenti di vitamina D sono associate ad allergia al latte, intolleranza al lattosio e vegetarianismo^{3,4}.

Deficit di vitamina D in Italia, mito o realtà?

Gli studi epidemiologici mostrano come la carenza di vitamina D sia effettivamente molto frequente in Italia, specie negli anziani e nei mesi invernali. Si stima che l'86% delle donne ita-

liane sopra i 70 anni presenti valori di vitamina D inferiori alla norma alla fine dell'inverno⁵. Questo rilievo assume aspetti particolarmente allarmanti nei soggetti istituzionalizzati o con altre patologie concomitanti. L'inattesa maggiore prevalenza di ipovitaminosi D nei paesi del bacino del Mediterraneo rispetto al nord Europa, notevolmente meno soleggiato, è detto "paradosso scandinavo". Ciò è dovuto al fatto che nei paesi del nord Europa si è da tempo introdotta la prassi di integrare gli alimenti con vitamina D, pratica da noi poco attuata. L'aumento della prevalenza e incidenza di ipovitaminosi D in Italia è in parte dovuto all'invecchiamento della popolazione; infatti il sistema enzimatico deputato alla sintesi di vitamina D diventa meno efficiente con l'invecchiamento^{1,2}. Anche l'obesità e alcune terapie farmacologiche sono in grado di influenzare negativamente il metabolismo della vitamina D. Tra queste ultime, la terapia con glucocorticoidi è quella in grado di inficiare maggiormente l'azione della vitamina D^{1,2}. Tuttavia, l'ipovitaminosi D è frequente anche in età relativamente giovane, a causa soprattutto di ridotto irraggiamento UVB per scarsa esposizione solare, uso di filtri solari e inquinamento ambientale. Anche la dieta non consente di sopperire al deficit di produzione endogena di vitamina D, in quanto tale elemento è presente in maniera significativa solo in pochi alimenti a prevalente elevato contenuto di grassi (olio di fegato di merluzzo e pesci grassi in particolare). Un aspetto epidemiologico rilevante nel nostro Paese è la frequente associazione tra ipovitaminosi D e osteoporosi, soprattutto nelle donne in post-menopausa e negli uomini in età senile, che rappresenta un importante fattore di fragilità scheletrica⁵.

Diagnosi di ipovitaminosi e il problema del cut-off

La diagnosi di ipovitaminosi D si basa sul dosaggio del metabolita intermedio 25-OHvitamina D, che è la forma maggiormente circolante e più facilmente dosabile. Tuttavia non vige totale consenso sui valori di cut-off, per definire una condizione di ipovitaminosi D.

La maggior parte delle società scientifiche di settore, quali l'*Endocrine Society*, l'*International Osteoporosis Foundation* (IOF) e la Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) indicano come insufficienza valori di 25-OHvitamina D compresi tra 20 e 30 ng/ml e come carenza valori < 20 ng/ml⁶⁻⁸. Avere due diversi cut-off ha suscitato dubbi sul reale significato clinico dell'ipovitaminosi D. Comunque è certo che valori di 25OHvitamina D < 20 ng/ml, rappresentano un rischio per la salute scheletrica, che comportano ridotta mineralizzazione ossea con aumentato rischio di fratture. La coesistenza poi di osteoporosi e ipovitaminosi D va a realizzare una grave condizione di comorbilità. Ecco perché è importante associare in questi pazienti alla terapia con bifosfonati o altri farmaci antisteoporosi, anche un'adeguata supple-

Tabella II. Prodotti a base di vitamina D in commercio in Italia.

Principio attivo	Emivita	Rischio ipercalcemia	Modalità di somministrazione
Colecalciferolo (vit. D3)	2-3 mesi	+	Giornaliera, settimanale, mensile, trimestrale o più
Ergocalciferolo (vit. D2)	2-3 mesi	+	Bisettimanale, settimanale
Calcifediolo (25OH-D)	15 giorni	++	Giornaliera, settimanale
Calcitriolo	2-4 ore	+++	Giornaliera
Alfacalcidolo	14 ore	+++	Giornaliera
Diidrotachisterolo	12-24 ore	+++	Giornaliera

Tabella III. Dose terapeutica e di mantenimento in funzione dello stato carenziale.

Valori di 25(OH)D	Dose terapeutica cumulativa di vitamina D	Dose giornaliera di mantenimento
< 10 ng/mL o 25 nmol/L	600.000	2000
10-20 ng/mL o 25-50 nmol/L	400.000	1000
20-30 ng/mL o 50-75 nmol/L	100.000	800

mentazione di vitamina D, meglio se associata a integrazione di calcio. È stato infatti accertato che la persistenza di una ipovitaminosi D possa vanificare l'effetto antifratturativo dei farmaci per l'osteoporosi⁹.

Quando eseguire il dosaggio plasmatico nel sospetto di un'ipovitaminosi?

La terapia dell'ipovitaminosi D e la sua efficacia dipendono da molte variabili, tra cui i livelli di 25OHvitamina D all'inizio della terapia e durante il trattamento. Tuttavia non è pensabile dosare i valori di 25(OH)D in tutti i pazienti, né ripetere svariate volte il dosaggio nello stesso paziente. Ecco quindi che si propone la problematica dell'appropriatezza prescrittiva del dosaggio della vitamina D. La conoscenza del dato di 25(OH)D circolante può consentire di adeguarne il dosaggio, oltre che all'inizio del trattamento anche dopo raggiungimento dei valori target. Tuttavia nei pazienti in cui si sospetta con ragionevole certezza la sua carenza, come nei soggetti anziani "istituzionalizzati", è giustificato iniziare empiricamente un trattamento con vitamina D, senza eseguire il dosaggio plasmatico della vitamina D^{7,8}. In sintesi, in base a criteri epidemiologici può essere corretto comportarsi come segue:

- non eseguire dosaggio come esame di routine o come screening in soggetti che non presentino condizioni di rischio;
- soggetti di età < 60 anni, con normale esposizione solare (almeno 20 min/die nel periodo estivo), non necessitano di dosaggi, né di supplementazioni di vitamina D;

- in soggetti tra 60 e 70 anni è possibile una carenza di vitamina D, e può essere indicato un dosaggio plasmatico per accertarla;
- in soggetti > 70 anni con ridotta esposizione solare, la carenza di vitamina D ha una prevalenza prossima al 100%; in questi casi può essere indicato iniziare una supplementazione con vitamina D, anche senza eseguire dosaggio.
- un altro aspetto da considerare è eterogeneità dei metodi di laboratorio utilizzati nella pratica clinica. Pertanto, per far sì che i controlli biochimici siano affidabili e raffrontabili da un punto di vista clinico-terapeutico, è utile che i dosaggi di un dato paziente siano eseguiti con lo stesso metodo laboratoristico, o se possibile, nello stesso laboratorio.

Terapia integrativa: posologia e dosi consigliate

Le linee guida della SIOMMMS su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D hanno stabilito fabbisogno giornaliero e dosi raccomandate⁸. Il fabbisogno di vitamina D varia da 1500 UI/die (adulti sani) a 2.300 UI/die (anziani). Esso può aumentare con l'età, la massa corporea, la massa grassa e l'apporto di calcio. L'alimentazione in Italia fornisce circa 300 UI/die, quindi in caso di scarsa esposizione solare devono essere forniti supplementi per 1.200-2000 UI/die. In caso di ipovitaminosi, le linee guida suggeriscono il trattamento con 50.000 UI a settimana per 2-3 mesi. Tuttavia, può essere necessario un aumento della dose (soggetti obesi, trattamento con terapie che interferiscono

con il metabolismo della vitamina D, malassorbimento intestinale ecc.). In caso di grave carenza si può arrivare a 1.000.000 UI nell'arco di poche settimane. Il metabolita da utilizzare è in massima parte il colecalciferolo; in casi particolari, come l'insufficienza renale medio-grave, possono essere utilizzati il calcifediolo o i metaboliti attivi 1-alfacalcidolo (1OH-vitamina D) e il calcitriolo [1,25(OH)₂vitamina D]. La posologia va comunque adattata al grado di ipovitaminosi (carenza/insufficienza) e ai fattori di rischio per frattura, nel rispetto dei limiti imposti dalla scheda tecnica del prodotto utilizzato⁸. La vitamina D va normalmente somministrata per via orale in corrispondenza dei pasti, limitando la via intramuscolare ai soli pazienti con difficoltà alla deglutizione. In alternativa alla somministrazione giornaliera, per favorire la compliance è anche possibile ricorrere a boli settimanali o mensili, a parità di dose cumulativa. Dosi giornaliere di colecalciferolo < 800 unità internazionali sono generalmente inefficaci nella prevenzione delle fratture. D'altro canto, dosi elevate di vitamina D in unica somministrazione, ad esempio boli > 100.000 unità di colecalciferolo, possono avere effetti potenzialmente negativi sulla salute dello scheletro, portando a un'inibizione paradossa della mineralizzazione e aumentato rischio di fratture^{8,9}. Anche la risposta individuale al trattamento può variare da soggetto a soggetto. Pertanto può essere indicato somministrare una supplementazione a dosi terapeutiche per qualche settimana, seguita da una dose di mantenimento a dosaggio ridotto, per evitare di ritornare in condizioni di carenza. Dopo aver raggiunto i livelli normali di 25(OH)D, il dosaggio di mantenimento varia tra 800 e 2000 UI/die, in funzione dell'età e dell'esposizione solare⁸. Una variabile importante è la contemporanea assunzione di calcio. Poiché la vitamina D agisce aumentando l'assorbimento intestinale di calcio, un adeguato introito di calcio giornaliero è fondamentale ai fini dell'efficacia terapeutica. Pertanto, associare Ca e vitamina D ha un chiaro razionale ormai accertato⁹. L'associazione calcio e vitamina D ha dimostrato un effetto medio di riduzione del rischio di frattura di femore del 18-21%, nettamente superiore a quello ottenuto con la sola vitamina D⁹.

Monitoraggio della terapia

In pazienti che assumono a lungo termine dosi giornaliere di almeno 1000 UI, dovrebbero essere eseguiti dosaggi periodici, ad esempio due volte l'anno. Per il monitoraggio della terapia, in caso di utilizzo di metaboliti non attivi, è indicato il dosaggio periodico dei livelli di 25(OH)D e di calcio serico e urinario. Invece, in caso di utilizzo di metaboliti già attivi (calcitriolo e 1-alfacalcidolo), non è indicato eseguire dosaggio di 25(OH)D, che non è modificato da questi composti. Al contrario, poiché l'uso di metaboliti attivi comporta un effettivo rischio d'ipercalcemia, è indicato effettuare un dosaggio del calcio serico e urinario, all'inizio del trattamento, dopo 7 e 30 gg dal trattamento, e successivamente ogni 3-6 mesi^{7,8}.

Indicazioni e problematiche prescrittive

Fermo restando la diffusa e reale carenza di vitamina D nella popolazione anziana italiana, vi sono certamente ampie sacche di inapproprietezza, legate a prescrizioni non necessarie, perché fuori dalle indicazioni approvate. Molte problematiche prescrittive riguardo l'uso della vitamina D sono infatti dovute alle sue indicazioni d'uso, che sono in effetti limitate e ben definite. In atto, la vitamina D è indicata solo per il trattamento di ipovitaminosi D effettivamente documentata e come coadiuvante nella terapia di osteoporosi/osteomalacia. Tutte le prescrizioni al di fuori di queste indicazioni sono off-label e pertanto non prescrivibili a carico del SSN. Tuttavia, la vitamina D ha diversi effetti extrascheletrici di accertata utilità, ed è stata proposta per il trattamento di svariate condizioni anche diversissime tra loro. Numerosi studi hanno mostrato che la vitamina D ha effetto protettivo sull'endotelio vasale, e che bassi livelli correlano con ipertensione arteriosa e aumentato rischio cardio e cerebrovascolare¹⁰. In ambito metabolico, adeguati livelli di vitamina D riducono il rischio di sviluppare insulino-resistenza e diabete mellito tipo 2¹⁰. Allo stesso modo sarebbe utile per prevenire complicanze gravidiche e ridurre il rischio di eclampsia e diabete gestazionale. In ambito neurologico, la vitamina D avrebbe effetto neuroprotettivo e antinfiammatorio sul sistema nervoso centrale, risultando utile nella prevenzione del declino cognitivo, nelle demenze e nella depressione¹⁰. Studi specifici hanno ipotizzato che possa essere utile nella prevenzione di alcuni tumori solidi, in particolare colon-retto, prostata, mammella e ovario. Altre evidenze suggeriscono che la vitamina D agisca come modulatore dell'immunità, e pertanto possa essere di beneficio in caso di allergie e malattie autoimmuni¹⁰. Evidenze ancora più solide si hanno poi sul dolore muscolo-scheletrico cronico e sulla fibromialgia, per gli specifici effetti della vitamina D sul tessuto muscolare.

Tuttavia, nonostante numerosi studi scientifici abbiano provato i benefici della vitamina D nelle suddette condizioni, non vi sono ancora sufficienti prove che supportino l'utilità di una terapia integrativa per condizioni diverse dagli effetti sul metabolismo osseo e minerale.

Pertanto, sino a nuova revisione, tutte le prescrizioni per indicazioni che non figurano tra quelle approvate nella scheda tecnica devono considerarsi off-label e prescritte in fascia C sotto la responsabilità del medico e col consenso informato del paziente.

Bibliografia

- 1 Bendik I, Friedel A, Roos FF, et al. *Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health*. Front Physiol 2014;5:248.
- 2 Bikle DD. *Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications*. Chem Biol 2014;21:319-29.
- 3 Morris HA. *Vitamin D activities for health outcomes*. Ann Lab Med 2014;34:181-6.