

IL RAZIONALE PER LA DEFINIZIONE DELLO STATO VITAMINICO D: VALORI DI NORMALITÀ E VALORI OTTIMALI

VITAMIN D
UpDates

Francesco Bertoldo

Medicina Interna, Dipartimento di Medicina, Università di Verona - AOUI Verona

Il livelli di vitamina D variano attraverso le diverse fasi della vita, in base alle stagioni, alla latitudine, al grado di esposizione solare, al fototipo e al BMI. Inoltre al momento attuale una significativa difficoltà sia nel campo della ricerca che nella pratica clinica è la variabilità analitica del dosaggio dei livelli di vitamina D.

Il dosaggio nel siero della 25(OH)D, che include la 25(OH)D₂ e la 25(OH)D₃, viene attualmente utilizzato per la determinazione dello stato vitaminico D interpretato come l'espressione della "riserva vitaminica D" dell'organismo. La 25(OH)D è relativamente stabile nel siero con un'emivita di 2-3 settimane, mentre la sua forma attivata, 1,25(OH)₂D, ha un'emivita di circa 15 ore. Oggi il dosaggio della 25(OH)D viene comunemente eseguito mediante metodica in chemiluminiscenza immunoassay che presenta una variabilità intra-assay e inter-laboratorio tra il 10 e il 20% per cui emerge forte l'esigenza di una standardizzazione/armonizzazione dei dosaggi sia per una corretta interpretazione degli studi clinici che per la pratica clinica ¹.

La definizione dei livelli di normalità e di carenza di vitamina D è un tema molto discusso. Mentre vi è unanime accordo che valori di 25(OH)D < 10 ng costituiscono una condizione di severa deficienza, sulla definizione di "normalità" non c'è accordo. Questo aspetto ha importanti ripercussioni sia per le valutazioni epidemiologiche che per aspetti di pratica clinica avendo un ovvio impatto sulle prescrizioni di supplementi di vitamina D.

Il problema della definizione del livello corretto di vitamina D necessita di alcune precisazioni sulla definizione di "valore normale" e di "valore ottimale". Per individuare il "livello di normalità" si fa riferimento a un dato statistico definito come media ± 2 deviazioni standard (DS) dei valori rilevati in un determinata popolazione, un dato che suscita l'interesse di ricercatori e istitu-

zioni volti allo studio dei fenomeni riguardanti la popolazione generale. Nel caso della vitamina D, vi saranno valori di normalità diversi per aree geografiche, per fasce di età e per stagionalità.

Distinto dal valore di "normalità" è il livello "ottimale" o "desiderabile", definito come quel valore che si è dimostrato efficace per ottenere la prevenzione della malattia e/o degli eventi avversi a essa correlati, quali le fratture, sulla base di evidenze fornite da studi osservazionali e di intervento disegnati ad hoc. Pertanto le società scientifiche esprimono un "livello raccomandato" di vitamina D in base al profilo del paziente e all'outcome da perseguire.

Nel 2011 l'*Institute of Medicine* (IOM) aveva definito i valori di deficienza, insufficienza e sufficienza pari a < 12 ng/ml, tra 12 e 20 ng/ml e tra 20 e 30 ng/ml rispettivamente ². Altre società scientifiche hanno suggerito che i livelli di sufficienza potevano essere collocati nei valori > 30 ng/ml (*Endocrine Society, National Osteoporosis Foundation, International Osteoporosis Foundation*) ³. Nel 2016 la Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletrico suggeriva come range ottimale valori compresi tra 30 e 50 ng/ml ⁴. Vi è una buona evidenza e un unanime accordo che livelli di 25(OH)D < 12 ng/ml (- 30 nmol/l) si associno a rachitismo, osteomalacia e iperparatiroidismo secondario ⁵ per si concorda anche sul fatto che tali valori costituiscano una condizione di deficienza ^{2,4}.

Più discussa è invece la definizione dei valori di sufficienza. Per determinare il cut-off di sufficienza della 25(OH)D sono state analizzate le associazioni tra i livelli di vitamina D e il livello di soppressione del PTH, l'assorbimento intestinale del calcio e alcuni aspetti relativi alla salute scheletrica, in particolare il rischio fratturativo. Sono inoltre stati analizzati altri cut-off di

Corrispondenza

FRANCESCO BERTOLDO
francesco.bertoldo@univr.it

VITAMIN D - UpDates

2019;2(3):88-90

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2019-06>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

TABELLA I.

Popolazione a rischio di ipovitaminosi.

- Soggetti istituzionalizzati
- Condizioni associate a inadeguata esposizione solare
- Gravidanza e Allattamento
- Dieta vegana
- Obesità
- Malattie del metabolismo minerale e dello scheletro
- Insufficienza renale cronica
- Neoplasie (in particolare mammella, prostata, colon)
- Anoressia nervosa
- Diabete mellito tipo 2
- Malassorbimento intestinale e chirurgia bariatrica
- Farmaci che interferiscono con l'assorbimento o con il metabolismo epatico (antiepilettici, glucocorticoidi, antivirali AIDS, antifungini, colestiramina)
- Fibrosi cistica
- Malattie granulomatose e alcuni linfomi

25(OH)D associati a outcome extrascheletrici come mortalità, neoplasie e cadute.

In realtà i dati sui livelli di vitamina D ottimali rispetto a outcome relativi alla salute scheletrica si distribuiscono su un range di valori senza un preciso cut-off. I dati relativi a valori ottimali di 25(OH)D su outcome extrascheletrici sono ancora più inconsistenti e non sono definibili ⁶.

Il tentativo di associare il valore ottimale di 25(OH)D all'interazione con il PTH non sembra convincente, in quanto negli studi i valori di 25(OH)D che normalizzano il PTH oscillano tra i 12 ng/ml (30 nmol/l) e i 36 ng/ml (90 nmol/l) ⁷. Inoltre la curva di interazione non sembra in realtà avere un vero punto di plateau per il PTH a 30 ng/ml di 25(OH)D come descritto, e soprattutto è molto diversa per fasce di età e fortemente dipendente dall'introito di calcio ⁸.

Per la definizione di un valore ottimale nella popolazione generale si può considerare l'associazione tra deficit di vitamina D e fratture. C'è un discreto consenso sull'associazione tra valori di 25(OH)D inferiori a 20 ng/ml e aumento del rischio di frattura ⁹. Una recente metanalisi ha riportato come per valori inferiori a 20 ng/ml vi sia un aumento del 40% del rischio di frattura di femore per ogni DS di calo di 25(OH)D ¹⁰. Analogamente in un'altra metanalisi su studi di coorte prospettici si è evidenziato come il rischio di frattura si riduca linearmente fino a un valore di 25(OH)D pari a circa 24 ng/ml (60 nmol/l). Per valori > 24 ng/ml il rischio fratturativo non diminuirebbe più ¹¹.

Al contrario non vi sono evidenze che valori di 25(OH)D > 20 ng/ml comportino vantag-

gi sulla salute dello scheletro (BMD o fratture) nella popolazione generale. In un ampio studio randomizzato e controllato su adulti sani dosi pur elevate di colecalciferolo (pari a 100.000/Ui al mese) per circa 4 anni non comportavano alcun vantaggio in termini di rischio di cadute e di frattura rispetto al braccio in placebo. Poiché l'80% della popolazione studiata aveva valori basali > 25 ng/ml (60 nmol/l) questi risultati indicano che tale valore è sufficiente e adeguato nella popolazione generale e che di conseguenza non vi sono ragioni o vantaggi per supplementare questi soggetti ¹². Una recente metanalisi sugli effetti muscoloscheletrici della supplementazione con vitamina D rafforza e conferma questo concetto. Si conclude infatti che non vi è un significativo effetto su BMD (densità minerale ossea) e fratture, ma il 55% degli studi inclusi nella metanalisi ha reclutato appunto pazienti con valori basali > 20 ng/ml (50 nmol/l) e solo il 6% in pazienti con valori < 10 ng/ml (25 nmol/l), indicando ancora una volta che la supplementazione di soggetti con valori ≥ 20 ng/ml non comporta alcun vantaggio e che questo livello di 25(OH)D può essere considerato adeguato nella popolazione generale ¹³.

Un altro aspetto rilevante da sottolineare è che i livelli ottimali di 25(OH)D ≥ 20 ng/ml (50 nmol/l), ovvero livelli in cui la supplementazione non sembra comportare vantaggi, sono riferiti alla popolazione normale ovvero a soggetti sani e non istituzionalizzati e non compresi tra le classiche condizioni di elevato rischio di ipovitaminosi (Tab. I).

Questi soggetti "sani" rappresentano spesso la maggioranza dei soggetti inclusi negli studi di popolazione prospettici e trial randomizzati dove la supplementazione con colecalciferolo non ha dato alcun esito clinico significativo. In un'ampia metanalisi di 9 RCT (studio controllato randomizzato) includente soggetti adulti sani, selezionati appunto per non avere osteoporosi, fratture, rischio di cadute, uso di farmaci osteopenizzanti, la supplementazione con dosi da 700 a 3.000 Ui/die di colecalciferolo non determinava alcun effetto su fratture, mortalità o morbidità ¹⁴.

La definizione di un corretto target di valori di 25(OH)D e delle categorie di soggetti in cui è appropriata la supplementazione è fondamentale per non indurre un eccesso di uso dei supplementi in un'ampia fascia di popolazione che soprattutto non potrà averne alcun particolare beneficio ¹⁵. Ciò ha portato recentemente come conseguenza deleteria all'inclusione in maniera acritica della vitamina D tra i farmaci

di cui vi è *overuse* e sollevato l'attenzione degli organi regolatori sui costi ¹⁶.

Vi sono altresì generali accordo ed evidenza che la supplementazione di vitamina D è indispensabile nei soggetti a rischio di ipovitaminosi (Tab. I) e in quelli in trattamento con farmaci in grado di ridurre il rischio di frattura (antirassorbitivi e anabolici).

Nelle metanalisi di RCT in cui l'effetto globale dei supplementi con vitamina D (con o senza calcio) sulle fratture sembra negativo, nel sottogruppo di pazienti istituzionalizzati o con fratture pregresse si osserva un significativo vantaggio in termini di riduzione del rischio di frattura ¹³, come sostenuto anche da ESCEO e IOF ¹⁷. Nella metanalisi di RCT di supplementazione con vitamina D che avevano come outcome la riduzione del rischio di fratture femorali e non-vertebrali, si otteneva una significativa riduzione del 20% per le fratture non vertebrali e del 18% per quelle femorali nei soggetti che raggiungevano valori 25(OH)D > 30 ng/ml (75 nmol/l) ^{18 19}.

Paradossalmente oggi si assiste a una diffusa supplementazione con vitamina D in fasce di popolazione che non se ne possono giovare, mentre non la assumono soggetti che invece notevolmente ne necessiterebbero, come quelli a rischio fratturativo in terapia con farmaci per ridurre il rischio fratturativo. I farmaci con evidenza di ridurre il rischio di frattura (In Italia quelli in Nota 79) sono sempre associati a supplementi di vitamina D negli RCT registrativi. La mancata supplementazione con vitamina D in associazione riduce significativamente l'effetto antifratturativo del farmaco, peggiorando il rapporto costo/beneficio del farmaco stesso ^{20 21}. La mancata assunzione di vitamina D assieme al farmaco antifratturativo è il maggior determinante di un'ulteriore frattura ²². Per cui sarà necessario assicurare la supplementazione di colecalciferolo in associazione a qualunque tipo di terapia specifica per l'osteoporosi ma anche assicurarsi che i livelli raggiungano almeno il valore ottimale ≥ 30 ng/ml.

Il limite superiore dei valori ottimali nella popolazione generale è stato definito a 50 ng/ml (125 nmol/l) in base ad alcuni dati che dimostravano, su alcuni outcome come la caduta e la mortalità, un andamento definito come *U-shape*, come se oltre a questi valori vi fosse una ripresa dei eventi patologici. Un recente studio, grazie alla standardizzazione dei dosaggi di 25(OH)D, ha dimostrato come la curva tra livelli di vitamina D e mortalità non sia del tipo *U-shape* ma diventi piatta (*I-shape*). Il plateau si realizza a valori di circa 18-

TABELLA II.

Definizione dello stato vitaminico D.

	Deficienza	Insufficienza	Ottimale
Popolazione generale	< 10 ng/ml	< 20 ng/ml	20-50 ng/ml
Popolazione a rischio*	< 10 ng/ml	< 30 ng/ml	30-50 ng/ml

* La popolazione a rischio di ipovitaminosi è riportata nella Tabella II. Questi livelli vanno considerati anche per i soggetti che dovranno iniziare o stanno assumendo terapia antifratturativa per osteoporosi. Moltiplicare ng/ml per 2,5 per ottenere i valori in nmol/l.

20 ng/ml (40-44 nmol/l)²³. Ciò indica che nella popolazione generale raggiungere livelli di 25(OH) D molto superiori a 30 ng/ml non sia particolarmente utile ma in realtà anche relativamente sicuro.

In conclusione la definizione dei livelli ottimali di 25(OH)D è fondamentale, ripercuotendosi non solo sulle stime epidemiologiche ma anche sulla pratica clinica quotidiana. Nella popolazione generale, anche anziana ma sostanzialmente sana un valore di 25(OH) D \geq 20 ng/ml (50 nmol/l) dovrebbe essere considerato adeguato e non dovrebbe richiedere supplementazione, mentre ad esempio per un soggetto con osteoporosi, soprattutto se in terapia con un farmaco della Nota 79, sarà consigliato come ottimale un valore \geq 30 ng/ml (75 nmol/l) (Tab. II).

Bibliografia

- Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, et al. *Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D*. Br J Clin Pharmacol 2018;84:2194-207.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. *The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know*. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:53-8. doi: 10.1210/jc.2010-2704.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.; Endocrine Society. *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
- Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. *Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis*. Reumatismo 2016;68:1-39. doi: 10.4081/reumatismo.2016.870.
- Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, et al. *Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health*. Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2007;(158):1-235.
- Cianferotti L, Bertoldo F, Bischoff-Ferrari HA, et al. *Vitamin D supplementation in the prevention and management of major chronic diseases not related to mineral homeostasis in adults: research for evidence and a scientific statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)*. Endocrine 2017;56:245-61. doi: 10.1007/s12020-017-1290-9.
- Medical Advisory Secretariat. *Clinical utility of vitamin D testing: an evidence-based analysis*. Ont Health Technol Assess Ser 2010;10:1-95.
- Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, et al. *Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels*. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:3989-95.
- Holvik K, Ahmed LA, Forsmo S, et al. *Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict hip fracture in the elderly: a NOREPOS study*. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:3341-50.
- Feng Y, Cheng G, Wang H, et al. *The associations between serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of total fracture and hip fracture*. Osteoporos Int 2017;28:1641-52.
- lv QB, Gao X, Liu X, et al. *The serum 25-hydroxyvitamin D levels and hip fracture risk: a meta-analysis of prospective cohort studies*. Oncotarget 2017;8:39849-58. doi: 10.18632/oncotarget.16337.
- Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, et al. *Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and posthoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial*. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:438-47. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30103-1.
- Bolland MJ, Grey A, Avenell A. *Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis*. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:847-58. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1.
- Kahwati LC, Weber RP, Pan H, et al. *Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adult: evidence report and systematic review for the US preventive services task force*. JAMA 2018;319:1600-12. doi: 10.1001/jama.2017.21640.
- Bolland MJ, Grey A, Avenell A. *Assessment of research waste part 2: wrong study populations - an exemplar of baseline vitamin D status of participants in trials of vitamin D supplementation*. Med Res Methodol 2018;18:101. doi: 10.1186/s12874-018-0555-1.
- Morgan DJ, Dhruva SS, Coon ER, et al. *2018 Update on Medical Overuse*. JAMA Intern Med 2019;179:240-246. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.5748.
- Harvey NC, Biver E, Kaufman JM, et al. *The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing: an expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF)*. Osteoporos Int 2017;28:447-62. doi: 10.1007/s00198-016-3773-6.
- Bischoff-Ferrari HA. *Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes*. Adv Exp Med Biol 2008;624:55-71.
- Carmel AS, Shieh A, Bang H, et al. *The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonates response is \geq 33 ng/ml*. Osteoporos Int 2012;23:2479-87.
- Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. *Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis*. Osteoporos Int 2009;20:239-44. doi: 10.1007/s00198-008-0650-y.
- Degli Esposti L, Girardi A, Saragoni S, et al.; on the behalf of the Study Group. *Use of antiosteoporotic drugs and calcium/vitamin D in patients with fragility fractures: impact on re-fracture and mortality risk*. Endocrine 2018. doi: 10.1007/s12020-018-1824-9.
- Prieto-Alhambra D, Pagès-Castellà A, Wallace G, et al. *Predictors of fracture while on treatment with oral bisphosphonates: a population-based cohort study*. J Bone Miner Res 2014;29:268-74. doi: 10.1002/jbmr.2011.
- Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Kramer H, et al. *The reverse J-shaped association between serum total 25-hydroxyvitamin D concentration and all-cause mortality: the impact of assay standardization*. Am J Epidemiol 2017;185:720-6. doi: 10.1093/aje/kww244.