

# Parliamo di vitamina D

## Il punto di vista del clinico

Convegno Regionale SIBioC  
Emilia Romagna 2018

**Topics in medicina  
di laboratorio**

Bologna 30 novembre 2018  
Aula Cesari c/o AVIS Ospedale Maggiore  
10.00 - 17.00  
Via dell'Ospedale, 20



**Dott. Paolo Leandri**

Responsabile SSD Medicina C

ad indirizzo metabolico

Ambulatorio di Osteoporosi e  
Malattie Metaboliche dell'Osso

Ospedale Maggiore  
AUSL di Bologna

# Vitamina D

Perchè?

Quando?

Come?



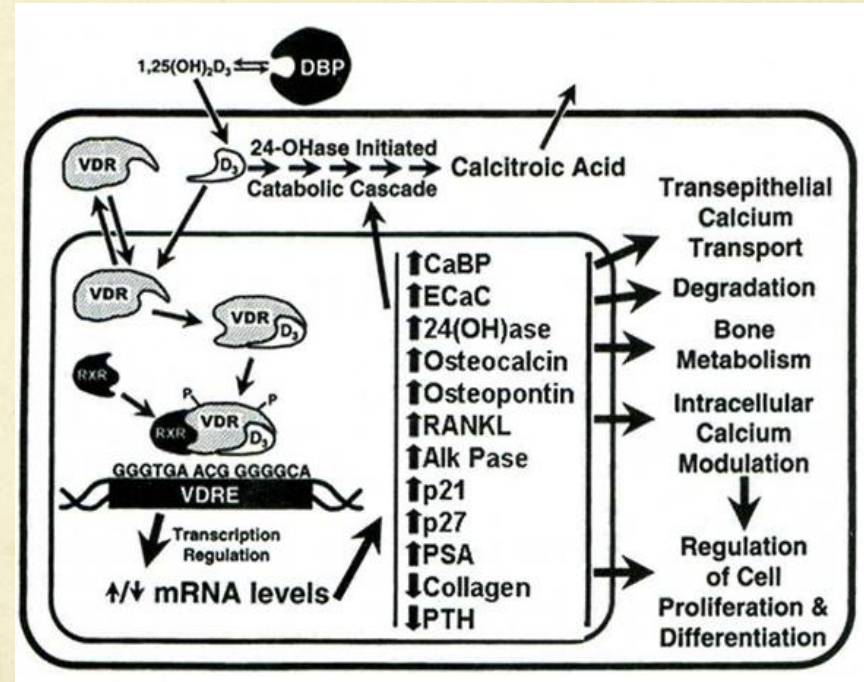
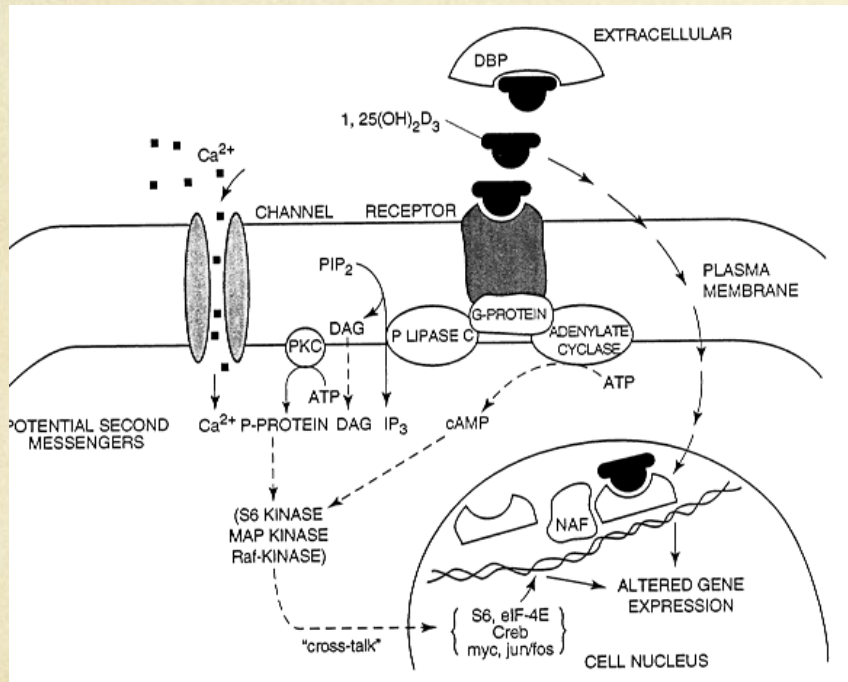
# Perché ?

- E' un ormone vero; con PTH regola il metabolismo Ca-P mantenendo costante la calcemia
- Fondamentale per l'osso ed il muscolo
- Effetti extra-scheletrici importanti
- Dosaggio, insufficienza e prescrizione "endemic"

# Meccanismo d'azione

Azione non genomica

Azione genomica





# Perché ?

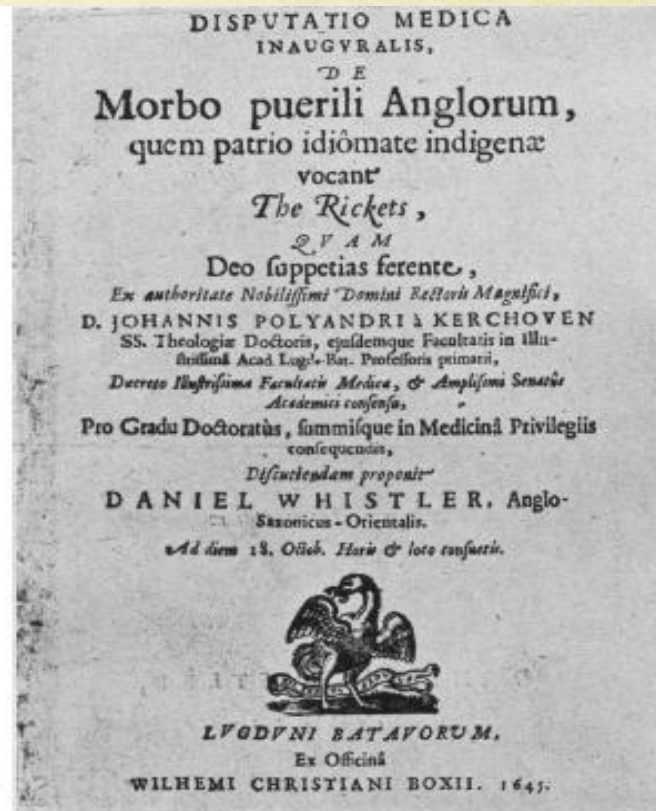
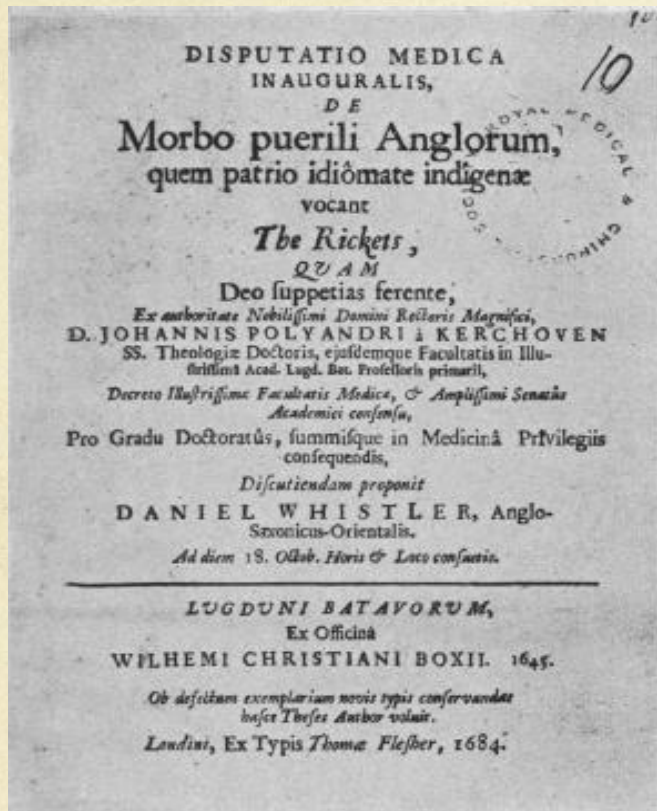
- E' un ormone vero; con PTH regola il metabolismo Ca-P mantenendo costante la calcemia
- **Fondamentale per l'osso ed il muscolo**
- Effetti extra-scheletrici importanti
- Dosaggio, insufficienza e prescrizione "endemic"

# STORIA

- 1660 - prima descrizione rachitismo
- 1968 - puntualizzata la molecola coinvolta nella patogenesi del rachitismo
- 1975 - recettori in molti tessuti
- 1980 - modulazione del sistema immunitario
- 1994 - HOLICK et al. hanno rivolto l'attenzione al coinvolgimento della Vit D in molte patologie

○

# Primo Trattato sul Rachitismo (Morbus puerili Anglorum)



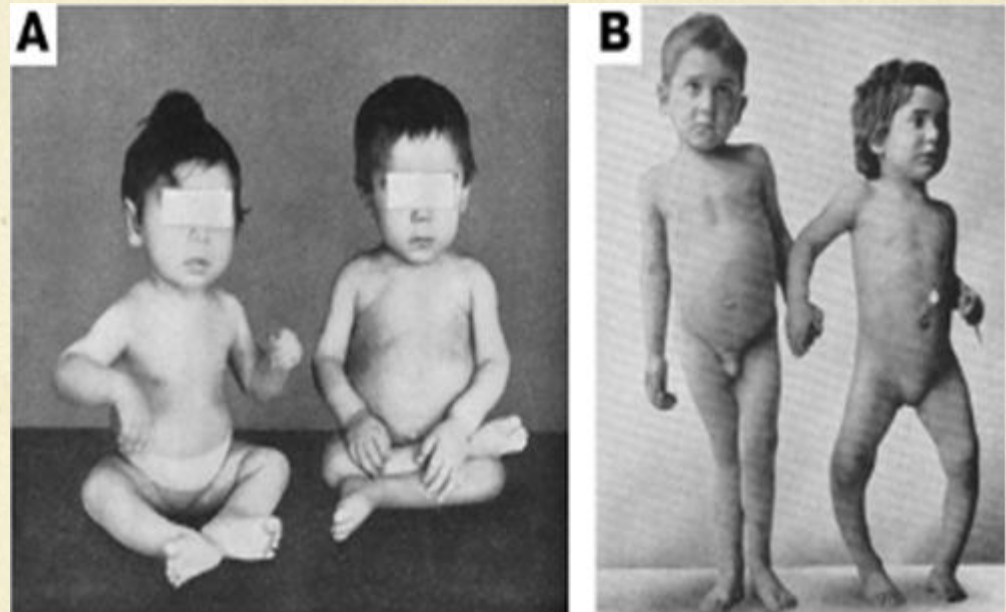
From The History of The First Treatise on Ricket by Normann

Moore, St Bartholomew's Hospital Reports, 1884, 20, 71.



# Il Rachitismo

- Ritardo di crescita
- Deformità scheletriche
- Ipotonia e debolezza muscolare



*Alterazioni scheletriche nel Rachitismo - Holick 2006*







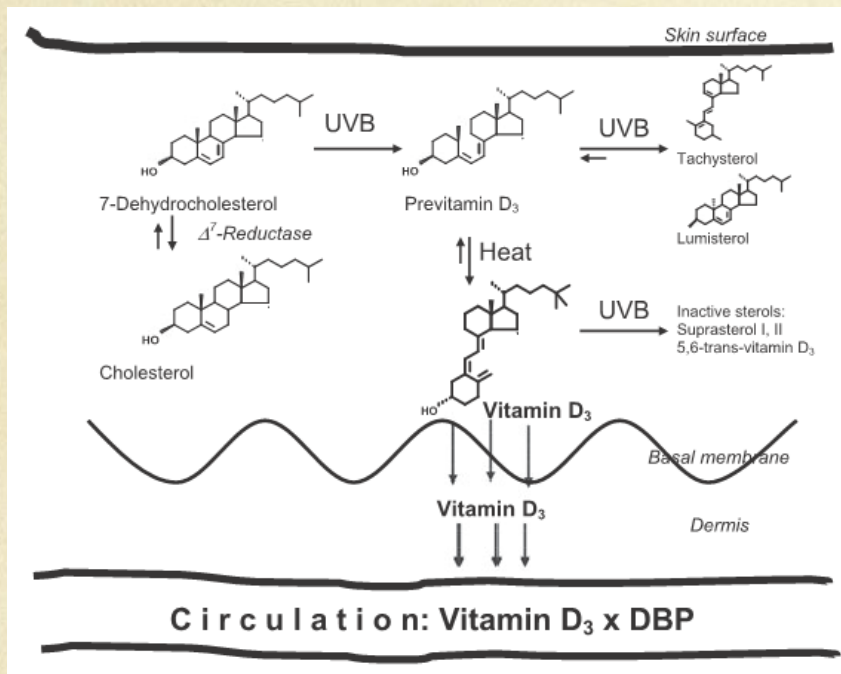


Convegno Regionale SIBioC 30 novembre 2018

14:04 16/LUG/2014



# Fonti Vitamina D



- UVB → 80% patrimonio  
(reazione fotosintetica di isomerizzazione)
- 20% → fonti alimentari  
(pesci grassi, fegato, uova)

# Vitamina D e muscolo

- Trofismo e tono muscolare
- Sintesi proteine strutturali delle cellule muscolari con azione trofica e riparativa
- Aumento del calcio intracellulare





# Perché ?

- E' un ormone vero; con PTH regola il metabolismo Ca-P mantenendo costante la calcemia
- Fondamentale per l'osso ed il muscolo
- **Effetti extra-scheletrici importanti**
- Dosaggio, insufficienza e prescrizione "endemic"

# STORIA

- 1660 - prima descrizione rachitismo
- 1968 - puntualizzata la molecola coinvolta nella patogenesi del rachitismo
- 1975 - recettori in molti tessuti
- 1980 - modulazione del sistema immunitario
- 1994 - HOLICK et al. hanno rivolto l'attenzione al coinvolgimento della Vit D in molte patologie



# Recettori per la vitamina D (oltre intestino, osso e rene)

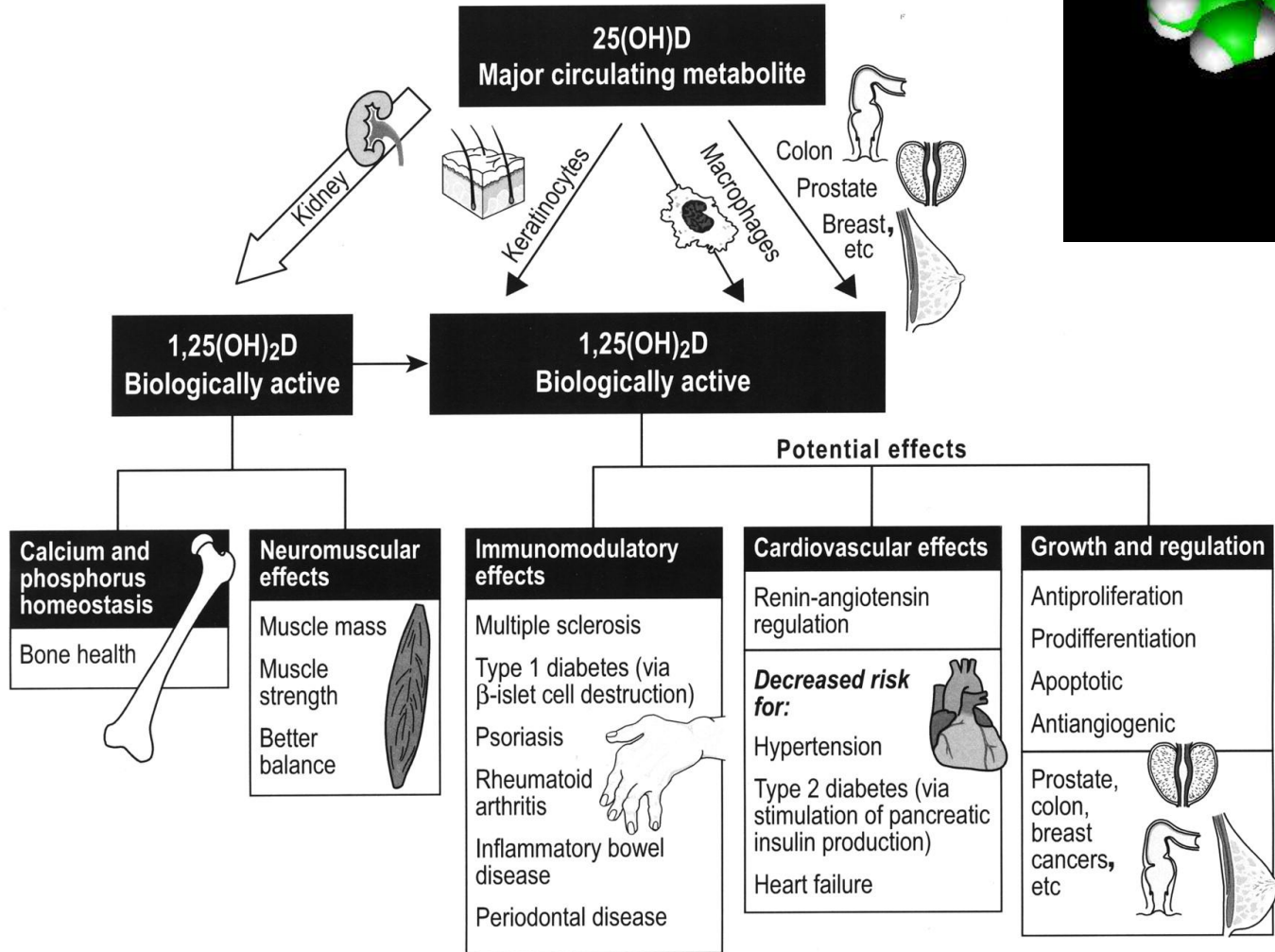
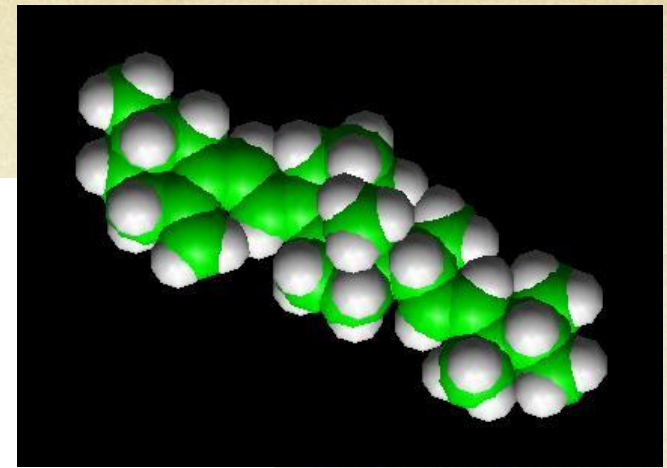
- Ipofisi
- Prostata
- Gonadi
- Timo
- Paratiroidi
- Pancreas
- Mammella
- Stomaco
- Placenta
- Epidermide
- Melanociti
- Follicoli piliferi
- Derma
- Monociti
- Linfociti
- Miociti
- Muscolo cardiaco

# La 1,25(OH)<sub>2</sub>D è prodotta

- nel rene
  - macrofagi
  - osteoblasti
  - keratinociti
  - tessuto prostatico
  - colon
  - tessuto mammario
- 
- Questi tessuti esprimono le 1-OHasi e quindi producono 1,25(OH)<sub>2</sub>D
  - Durante la gravidanza la placenta produce 1,25(OH)<sub>2</sub>D



# Vitamina D : Extraskkeletal Functions



Holick M F Mayo Clin Proc. 2006;81:353-373

Convegno Regionale SIBioC 30 novembre 2008

# Perché ?

- E' un ormone vero; con PTH regola il metabolismo Ca-P mantenendo costante la calcemia
- Fondamentale per l'osso ed il muscolo
- Effetti extra-scheletrici importanti
- **Dosaggio, insufficienza e prescrizione "endemic"**



# Linee guida SIOMMMS 2016

**Tabella XVII** - Attuali indicazioni sul come vadano interpretati i vari livelli di 25(OH)D.

nmol/L	ng/mL	Interpretazione
<25	<10	Grave carenza
25-50	10-20	Carenza
50-75	20-30	Insufficienza
75-125	30-50	Range ideale
125-375	50-150	Possibili effetti indesiderati?
>375	>150	Intossicazione

# Definizione di sufficienza

Ogni dosaggio della 25-OHD ha elevatissime probabilità di tradursi in un trattamento

poiché

la definizione di “insufficienza” stabilita per livelli tra 20 e 30 ng/ml comporta che circa il 90% di esami risulti anormale.



# AGGIORNAMENTO DEI VALORI DI RIFERIMENTO DELLA VITAMINA D

## "NUOVI" VALORI

*"Gli esperti dell'Institute of Medicine (IOM) americano, ..... a seguito di una revisione 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.**"*

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

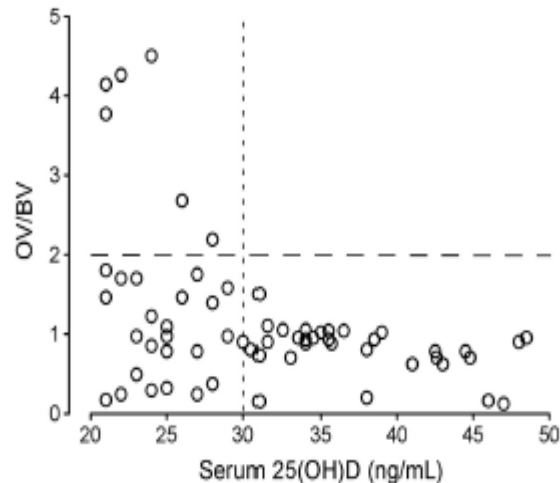
# Stato vitaminico D

## Posizione SIOMMMS attuale

	Deficit	Adeguito
Popolazione generale	< 20 ng/ml < 75 nmol/l	20-50 ng/ml 50-125 nmol/l
Popolazione a rischio	< 30 ng/ml < 75 nmol/l	30-50 ng/ml 75-125 nmol/l

*Bertoldo - Congresso Nazionale Siommms - Napoli 26 ottobre 2018*





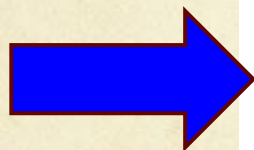
**FIG. 1.** 25(OH)D levels in German motor vehicle accident victims and osteoid volume. Pathological accumulations of osteoid are absent in all individuals with a 25(OH)D greater than 30 ng/ml (authors' recommendation). The IOM concluded that 99% of subjects had no evidence of pathological accumulations of osteoid when the blood level of 25(OH)D was greater than 20 ng/ml (IOM recommendation). The *horizontal line* indicates a threshold of 2% osteoid volume used in this study as a conservative histopathological border to osteomalacia. [Reproduced from M. Priemel *et al.*: 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* 25:305–312, 2010 (3), with permission. © American Society for Bone and Mineral Research.]

## Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency and Insufficiency Revisited

Michael F. Holick, Neil C. Binkley, Heike A. Bischoff-Ferrari, Catherine M. Gordon, David A. Hanley, Robert P. Heaney, M. Hassan Murad, and Connie M. Weaver

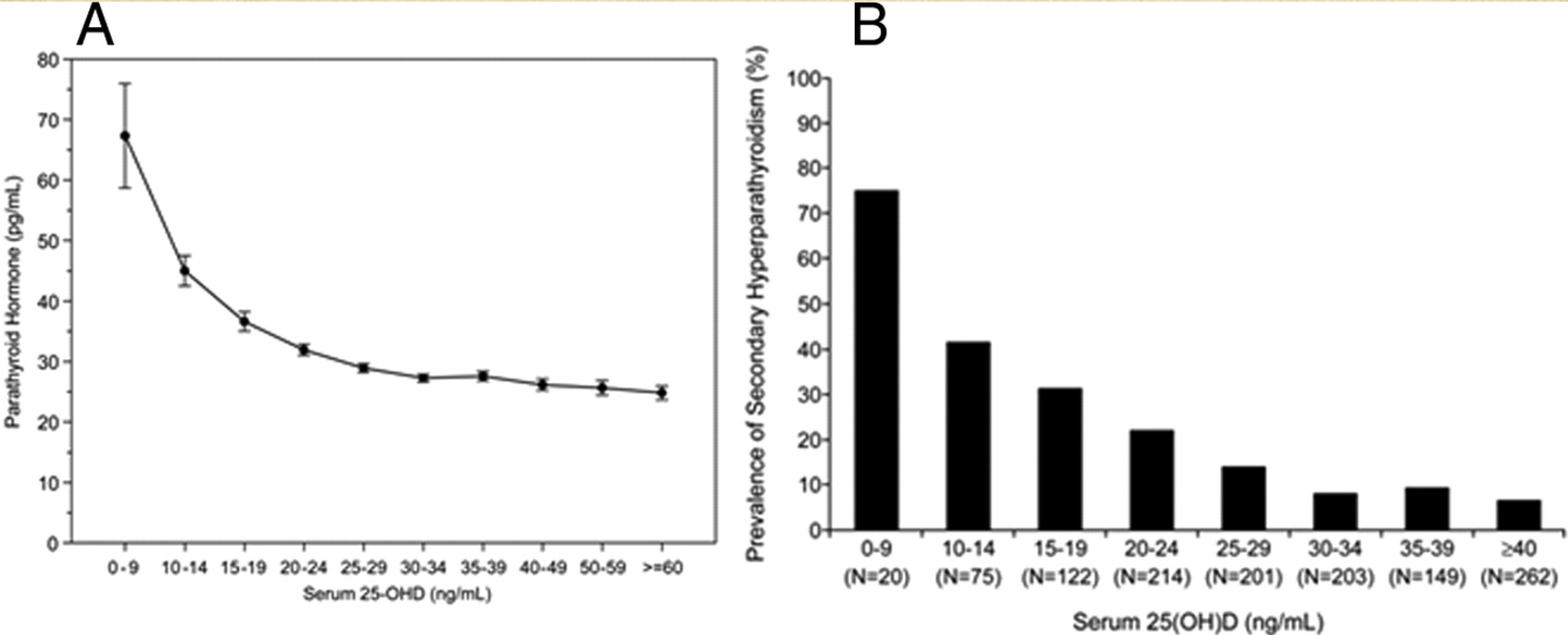
It is not the intent of this commentary to revisit exhaustive data reviews. However, it is important to emphasize that the IOM report focused only on bone health (calcium absorption, bone mineral density, osteomalacia/rickets, *etc.*) and found no evidence that a serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] concentration above 20 ng/ml has beneficial effects at a population level. However, on an individual level, a salient publication by Priemel *et al.* (3) found elevated unmineralized osteoid (a hallmark of vitamin D deficiency bone disease) in 21% (six of 28) of

The present recommendations are based on information about the prevalence of vitamin D deficiency in Italy, and on the fact that most guidelines (103, 104), although not all (102), consider a level of 30 ng/mL as the optimal level to be reached. There-



102. Institute of Medicine (US). Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
103. Holick MF<sup>1</sup>, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 1153-8.
104. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013; 29: 305-13.





**Fig. 2.** A, Mean ( $\pm$ se) serum PTH (picograms per milliliter) by serum 25(OH)D subgroups. Subject PTH concentrations (picograms per milliliter) relative to serum 25(OH)D concentrations sorted by subgroups delineated by predefined cutoffs for analyses of 25(OH)D inadequacy. Serum PTH values began to increase with 25(OH)D concentrations less than 29.8 ng/ml. B, Percent of subjects with secondary hyperparathyroidism by 25(OH)D level. The percent of subjects with secondary hyperparathyroidism (PTH >40 pg/ml) was sorted by subgroups with serum 25(OH)D concentrations delineated by predefined cutoffs for analyses of 25(OH)D inadequacy.

[Adapted from M. Holick et al.: Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3215–3224, 2005 (8), with permission. © The Endocrine Society.]

# Vitamina D

Perchè?

**Quando?**

Come?



# Quando dosare

- Soggetti a rischio
- Osteomalacia e patologie metaboliche dell'osso
- Iperparatiroidismo
- Pazienti in terapia antiriassorbitiva o comunque osteoattiva

# Fattori di rischio per ipovitaminosi D

- Scarsa esposizione solare: istituzionalizzazione, malattie croniche, filtri solari, motivi religiosi .....
- Malassorbimento
- Obesità
- Aging
- Insufficienza epatica e renale
- Gravidanza
- Farmaci: antiepilettici, glucocorticoidi, antiretrovirali
- Iperparatiroidismo

*Bertoldo - Congresso Nazionale Siommms - Napoli 26 ottobre 2018*



# Popolazione a rischio

- Non vi sono studi che dimostrino vantaggi a dosare livello basale né svantaggi a non dosare il livello basale
- Non esistono forti evidenze su necessità del valore basale per la scelta del dosaggio terapeutico
- Si suggerisce di dosare solo quando indispensabile per diagnosi differenziale e terapia

*Bertoldo - Congresso Nazionale Siommms - Napoli 26 ottobre 2018*

# Quando dosare

- Non esistono evidenze che il dosaggio della 25(OH)D nella popolazione generale\* comporti alcun vantaggio
- Non vi sono effetti favorevoli certi su mortalità né su outcome scheletrici ed extrascheletrici
- \* Popolazione non inclusa nelle categorie a rischio

*Bertoldo - Congresso Nazionale Siommms - Napoli 26 ottobre 2018*



# Supplementazione Vitamina D

- Non esiste dose unica per tutti gli individui e per tutte le condizioni
- La dose di supplementazione varia da 800 UI/die a 2000 UI/die
- Si dà la preferenza alle formulazioni non idrossilate: colecalciferolo ed in alternativa calcifediolo

*Bertoldo - Congresso Nazionale Siommms - Napoli 26 ottobre 2018*

# Necessità di dosi + elevate negli obesi

- Vitamina D3 è liposolubile
- Elevata affinità per il tessuto adiposo
- Livelli plasmatici inferiori







# Quali formulazioni usare?

- Flaconcini monodose solo in supplementazione iniziale in caso di carenza quando è necessario raggiungere velocemente il target
- Successivamente e nelle altre condizioni è corretto usare la formulazione di colecalciferolo 10.000 UI/ml
- Calcifediolo negli epatopatici e negli obesi
- Calcitriolo insufficienza renale grave e quando è necessario un feed back veloce sulle paratiroidi



# Cosa si faceva anni fa?

300.000 UI in due giorni consecutivi poi si  
proseguiva con

25.000 UI ogni due settimane

o

30-35 gtt alla settimana

# Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women

## A Randomized Controlled Trial

Kerrie M. Sanders, PhD

Amanda L. Stuart, BappSc

Elizabeth J. Williamson, MA, PhD

Julie A. Simpson, PhD

Mark A. Kotowicz, MBBS, FRACP

Doris Young, MD, MBBS, FRACGP

Geoffrey C. Nicholson, PhD, FRACP

**T**HE RESULTS OF RANDOMIZED controlled trials investigating the effects of cholecalciferol (vitamin D) supplementation on falls and fractures have been inconsistent.<sup>1-13</sup> Some meta-analyses conclude that 700 to 800 IU of vitamin D daily reduces fracture risk by 13% to 26%,<sup>14-18</sup> whereas others conclude that vitamin D is ineffective. A Cochrane analysis<sup>19</sup> and the Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials (DIPART) group,<sup>20</sup> published after this study commenced, showed a nonstatistically significant increase in hip fracture risk associated with vitamin D supplementation.<sup>19-21</sup> Studies have observed those living in long-term care facilities as having greater fracture risk reduction than community-dwelling elders. Similarly, fewer fractures were observed in participants whose study treatment was coadministered with calcium.<sup>4,5,16,22</sup> Furthermore, many studies have found

**Context** Improving vitamin D status may be an important modifiable risk factor to reduce falls and fractures; however, adherence to daily supplementation is typically poor.

**Objective** To determine whether a single annual dose of 500 000 IU of cholecalciferol administered orally to older women in autumn or winter would improve adherence and reduce the risk of falls and fracture.

**Design, Setting, and Participants** A double-blind, placebo-controlled trial of 2256 community-dwelling women, aged 70 years or older, considered to be at high risk of fracture were recruited from June 2003 to June 2005 and 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.

**Main Outcome Measures** Falls and fractures were ascertained using monthly calendars; details were confirmed by telephone interview. Fractures were radiologically confirmed. In a substudy, 137 randomly selected participants underwent serial blood sampling for 25-hydroxycholecalciferol and parathyroid hormone levels.

**Results** Women in the cholecalciferol (vitamin D) group had 171 fractures vs 135 in the placebo group; 837 women in the vitamin D group fell 2892 times (rate, 83.4 per 100 person-years) while 769 women in the placebo group fell 2512 times (rate, 72.7 per 100 person-years; incidence rate ratio [RR], 1.15; 95% confidence interval [CI], 1.02-1.30;  $P=.03$ ). The incidence RR for fracture in the vitamin D group was 1.26 (95% CI, 1.00-1.59;  $P=.047$ ) vs the placebo group (rates per 100 person-years, 4.9 vitamin D vs 3.9 placebo). A temporal pattern was observed in a post hoc analysis of falls. The incidence RR of falling in the vitamin D group vs the placebo group was 1.31 in the first 3 months after dosing and 1.13 during the following 9 months (test for homogeneity;  $P=.02$ ). In the substudy, the median baseline serum 25-hydroxycholecalciferol was 49 nmol/L. Less than 3% of the substudy participants had 25-hydroxycholecalciferol levels lower than 25 nmol/L. In the vitamin D group, 25-hydroxycholecalciferol levels increased at 1 month after dosing to approximately 120 nmol/L, were approximately 90 nmol/L at 3 months, and remained higher than the placebo group 12 months after dosing.

**Conclusion** Among older community-dwelling women, annual oral administration of high-dose cholecalciferol resulted in an increased risk of falls and fractures.

**Trial Registration** [anzctr.org.au](http://anzctr.org.au) Identifier: ACTR12605000658617; [isrctn.org](http://isrctn.org) Identifier: ISRCTN83409867



# Cosa si deve fare ora

- Dosi non superiori a 100.000 UI
- Formulazione in gocce sempre e/o appena possibile
- Non esiste al momento evidenza sul regime ideale di somministrazione: giornaliero, settimanale, mensile, bi-mensile
- Via intramuscolare solo in caso di malassorbimento

# Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis

Mark J Bolland, Andrew Grey, Alison Avenell

www.thelancet.com/diabetes-endocrinology Published online October 4, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30265-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30265-1)

**Background** The effects of vitamin D on fractures, falls, and bone mineral density are uncertain, particularly for high vitamin D doses. We aimed to determine the effect of vitamin D supplementation on fractures, falls, and bone density.

**Methods** In this systematic review, random-effects meta-analysis, and trial sequential analysis, we used findings from literature searches in previously published meta-analyses. We updated these findings by searching PubMed, Embase, and Cochrane Central on Sept 14, 2017, and Feb 26, 2018, using the search term “vitamin D” and additional keywords, without any language restrictions. We assessed randomised controlled trials of adults (>18 years) that compared vitamin D with untreated controls, placebo, or lower-dose vitamin D supplements. Trials with multiple interventions (eg, co-administered calcium and vitamin D) were eligible if the study groups differed only by use of vitamin D. We excluded trials of hydroxylated vitamin D analogues. Eligible studies included outcome data for total or hip fractures, falls, or bone mineral density measured at the lumbar spine, total hip, femoral neck, total body, or forearm. We extracted data about participant characteristics, study design, interventions, outcomes, funding sources, and conflicts of interest. The co-primary endpoints were participants with at least one fracture, at least one hip fracture, or at least one fall; we compared data for fractures and falls using relative risks with an intention-to-treat analysis using all available data. The secondary endpoints were the percentage change in bone mineral density from baseline at lumbar spine, total hip, femoral neck, total body, and forearm.

**Interpretation** Our findings suggest that vitamin D supplementation does not prevent fractures or falls, or have clinically meaningful effects on bone mineral density. There were no differences between the effects of higher and lower doses of vitamin D. There is little justification to use vitamin D supplements to maintain or improve musculoskeletal health. This conclusion should be reflected in clinical guidelines.



# Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis

Mark J Bolland, Andrew Grey, Alison Avenell

www.thelancet.com/diabetes-endocrinology Published online October 4, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30265-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30265-1)

Calcium and exercise	1 (1%)
Other	3 (4%)
High-dose vs low-dose vitamin D	16 (20%)
Vitamin D dose >800 IU per day	55 (68%)
Frequency of vitamin D dose	
Daily	44 (54%)
Intermittent	36 (44%)
Mixed	1 (1%)
Trial duration ≤1 year	55 (68%)
>200 participants	39 (48%)
Community-dwelling participants	69 (85%)
Majority of participants female	62 (77%)
Baseline mean age <65 years	33 (41%)
Baseline mean BMI <30 kg/m <sup>2</sup>	58 (72%)
Baseline 25-hydroxyvitamin D concentration	
<25 nmol/L	4/72 (6%)
<50 nmol/L	41/72 (57%)
<75 nmol/L	71/72 (99%)
Achieved 25-hydroxyvitamin D concentration	
≥50 nmol/L	69/76 (91%)
≥75 nmol/L	44/76 (58%)

- Osservazione breve
- Range di età troppo ampio che comprende soggetti a bassissimo rischio
- 99% dei soggetti < 30 ng/ml; 42% > 20 ng < 30 ng/ml;
- E' noto che la sola vit. D non è efficace, soprattutto nel breve periodo

# Conclusioni

- Dosare nella popolazione a rischio e solo quando necessario per il management
- Non dosare nella popolazione generale
- Controllo solo se dubbi di malassorbimento, instabilità e valutazione compliance



# Monitoraggio 25(OH)D

- A distanza opportuna da inizio supplementazione (correttezza della supplementazione, variazioni terapeutiche e condizioni sociali e comorbidità)
- Valutazione nei periodi di UV-insufficienza
- Osteomalacia (mesi iniziali di supplementazione)
- Valutazione compliance e/o eventuale malassorbimento

# Monitoraggio 25(OH)D

- Il monitoraggio dei livelli di 25(OH)D non è necessario nel corso della terapia antifratturativa
- E' sufficiente una singola determinazione della 25(OH) dopo il periodo stimato di normalizzazione dei livelli plasmatici, di 6-8 settimane preferibilmente nei periodi di UV-insufficienza

*Bertoldo - Congresso Nazionale Siommms - Napoli 26 ottobre 2018*



# Quando somministrarla?

- Sempre quando  $< 20$  ng/ml
- $> 20$  ng/ml  $< 30$  ng/ml nei soggetti a rischio e/o in terapia
- Mantenere sempre  $> 30$  ng/ml nei pazienti gravi e in terapia con farmaco osteoattivo, in pazienti a rischio (anziani, osteomalacia, iperparatiroidismo secondario, grave disabilità, malattie autoimmuni, ecc..ecc...)





8:09 18/LUG/2014

Convegno Regionale SLBioC 30 novembre 2018





18:32 23/LUG/2017

Convegno Regionale SIBioC 30 novembre 2018



***Vi ringrazio  
per  
l'attenzione***



















