

VITAMINA D: CONTROVERSIE INFINITE

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Il deficit di vitamina D è oggi giorno epidemico in molte parti del mondo. Dati recenti hanno evidenziato livelli di questa vitamina in significativa riduzione nella popolazione americana indipendentemente dall'età, dal sesso e dall'etnia.¹ Questo mutamento è imputabile al suo ridotto apporto alimentare, all'incremento del BMI, alla ridotta esposizione ai raggi solari (per un uso eccessivo di creme schermanti) e ad una ridotta attività fisica.¹

La scoperta che molti tessuti e cellule del nostro corpo presentano il recettore per la vitamina D e che molte possiedono anche il sistema enzimatico necessario per convertire la principale fonte di vitamina D circolante (25-idrossi-vitamina D, 25-OH-D) nella forma attiva (1,25-diidrossi-vitamina D) ha aperto nuovi orizzonti sulle molteplici funzioni di questa vitamina. Molto interesse hanno suscitato gli studi che hanno documentato un suo ruolo nel ridurre il rischio di patologie cardiovascolari, neoplasie (colon, prostata, mammella e pancreas), malattie immunitarie (diabete di tipo 1 e 2, artrite reumatoide, malattia di Crohn e sclerosi multipla) ed infettive.

Negli anni sono stati pubblicati molti lavori sugli effetti indesiderati del suo deficit e sul corretto management in presenza di livelli ridotti. I risultati di questi studi non sempre sono univoci. Nel 2011 l'Institute of Medicine (IOM) statunitense e la Endocrine Society (ES) hanno pubblicato, rispettivamente, un report sul fabbisogno alimentare di calcio e vitamina D^{2,3} per la popolazione sana (tabella 1) e le linee guida sulla valutazione, il trattamento e la prevenzione di pazienti con deficit di vitamina D.⁴

Apporti consigliati di calcio e vitamina D nelle diverse fasi della vita (modificata da 2 e 3)					
Gruppo	Calcio		Vitamina D		
	RDA (mg/die)	Livello soglia per la tossicità (mg/die)	RDA (IU/die)	Livelli di 25OHD corrispondenti agli RDA	Livello soglia per la tossicità (IU/die)
0-6 mesi	200	1000	400	20	1000
6-12 mesi	260	1500	400	20	1500
1-3 aa	700	2500	600	20	2500
4-8 aa	1000	2500	600	20	3000
9-18 aa	1300	3000	600	20	4000
19-50 aa	1000	2500	600	20	4000
51-70 aa	M	1000	2000	600	4000
	F	1200	2000	600	4000
> 70 aa	1200	2000	800	20	4000
Gravidanza o allattamento	14-18 aa	1300	3000	600	4000
	19-50 aa	1000	2500	600	4000

RDA: Recommended Dietary Allowance corrispondenti ai bisogni di $\geq 97.5\%$ della popolazione

Gli esperti dello IOM e della ES concordano su alcuni punti⁴⁻⁵:

1. ruolo essenziale per la salute dello scheletro;
2. quantità dell'apporto alimentare in rapporto all'età nella popolazione sana;
3. inutilità di effettuare screening sulla popolazione per documentare un eventuale suo deficit;
4. dati insufficienti sugli effetti non scheletrici.

Nonostante le diversità negli obiettivi, il comitato dello IOM in un commento⁵ ritiene che non siano dimostrate alcune conclusioni delle linee guida dell'ES:

1. Non è sufficientemente dimostrata la tesi che la popolazione a rischio necessiti di un maggiore apporto di questa vitamina e di valori di 25-OH-D ≥ 30 ng/mL perchè ancora non è provato che questo cut-off sia in grado di determinare uno stabile plateau del PTH, il massimo assorbimento di calcio e la riduzione del rischio di cadute nella popolazione anziana.⁵ Infatti, secondo gli esperti dello IOM, i dati evidenziano:
 - scarsi o assenti benefici supplementari a livello scheletrico con livelli sierici di 25-OH-D > 20 ng/mL vs un range di 12-16 ng/mL;^{2,5}
 - un plateau del PTH non ancora ben definito che oscilla fra 15 e 50 ng/mL con una variazione individuale, che dipende dall'età, dall'etnia, dalla composizione corporea, dalla funzione renale e dalle aree geografiche;^{2,5-6}
 - nessuna relazione dose-risposta significativa tra rischio di caduta e livelli di 25-OH-D;
 - il massimo assorbimento di calcio per livelli di 25-OH-D oscillanti tra 8-20 ng/mL.^{2, 5-6}
2. La soglia di 25-OH-D ≤ 20 ng/mL per definire il deficit di vitamina D è eccessivamente alta,⁴ perchè in base alle evidenze è possibile affermare che non vi sono danni scheletrici nel 97.5% dei soggetti con livelli sierici di 25-OH-D di 20 ng/mL (50 nmol/litro) e nel 50% dei soggetti con livelli sierici di 16 ng/mL (40 nmol/litro).⁵ Pertanto, per livelli di 25-OH-D ≤ 20 ng/mL vi è il pericolo di considerare a rischio la maggior parte della popolazione sana.
3. L'effetto anti-fratturativo negli anziani della sola vitamina D a dosi di 600-800 UI/die è dubbio,^{5,7} perchè l'effetto preventivo sulle fratture è stato osservato solamente in lavori in cui la vitamina D era somministrata insieme al calcio.⁵
4. La necessità di un maggiore apporto di vitamina D negli obesi non è indispensabile, perchè in questi soggetti si rilevano solamente livelli sierici ridotti di 25-OH-D, per accumulo nel tessuto adiposo, che non sono necessariamente responsabili di un danno scheletrico.⁵

In relazione a queste ed altre incongruenze, pur essendo gli obiettivi delle linee guida differenti da quelle dello IOM, la task force dell'Endocrine Society ha rivisitato gli argomenti non congruenti.⁸

A sostegno della validità del cut-off di 25-OH-D > 30 ng/mL per ottenere la stabilizzazione dei livelli del PTH, gli esperti della ES riportano le conclusioni di uno studio⁹ che aveva evidenziato la presenza di grandi aree osteoidi (un indice osseo di deficit di vitamina D) nel 21% di uomini e donne sane che avevano livelli vitaminici tra 20 e 30 ng/mL. Questi risultati sono coerenti con l'osservazione che la prevalenza dell'iperparatiroidismo secondario (PTH > 40 pg/mL) in donne in post-menopausa era ridotta quando i livelli sierici di 25-OH-D erano > 30 ng/mL (75 nmol/litro),¹⁰ anche se molte di queste donne erano in trattamento con bisfosfonati che potenzialmente possono aumentare i livelli di PTH. Comunque, non ci sono prove che la vitamina D possa influenzare quest'effetto nei pazienti trattati con farmaci che riducono il riassorbimento osseo. Pertanto, alla luce di questo e di altri risultati,⁸ valori di 25-OH-D ≤ 20 ng/mL non assicurano, in tutti gli individui, un assorbimento ottimale di calcio e l'integrità scheletrica.

In relazione alla tesi del comitato dello IOM che per valori di 25-OH-D < 20 ng/mL è infondata la preoccupazione di una diffusa carenza di vitamina D nella popolazione nordamericana,^{2,5} la task force dell'ES ribadisce tutte le sue perplessità in considerazione che il deficit di vitamina D, anche se è prevalente nella popolazione a rischio, è abbastanza diffuso anche nella popolazione sana in tutte le fasce di età. Questa preoccupazione è supportata da diversi studi che hanno evidenziato livelli di 25-OH-D < 20 ng/mL nel 54% degli anziani della Comunità di Baltimora, nel 76% delle madri e nell'81% dei rispettivi neonati di Boston nonostante un apporto medio materno di 600 IU/die di vitamina D durante la gravidanza, nel 40% degli adolescenti ispanici e afro-americani di Boston, nel 48% delle ragazze bianche pre-adolescenti del Maine, in circa il 33% della popolazione statunitense e nel 30-50% di bambini e adulti canadesi.⁸

In rapporto all'effetto sulla prevenzione delle cadute, la task force dell'ES ribadisce che è ben documentato come un severo deficit di vitamina D sia responsabile di una miopatia prossimale, che, favorendo le cadute, aggrava il rischio di frattura. Questo dato è supportato dall'osservazione che supplementi di vitamina D riducono il rischio di caduta¹¹⁻¹³ e che l'effetto anti-fratturativo è stato evidenziato solamente in studi clinici con livelli di 25-OH-D \geq 30 ng/mL.¹¹

La task force della ES sostiene l'infondatezza della tesi dello IOM che tutti i bambini e gli adulti (1-50 anni) hanno bisogno di un apporto giornaliero di 600 UI di vitamina D e che questo requisito è generalmente soddisfatto con la sola dieta. Infatti, nelle adolescenti e nelle donne adulte è ben documentato un apporto alimentare ridotto di vitamina D¹⁴, che potrebbe essere corretto consigliando di bere, cosa abbastanza irrealistica, sei bicchieri al giorno di latte o succo d'arancia, visto che sono poco utilizzati nella dieta odierna pesci grassi ricchi di questa vitamina.

Infine, in risposta agli esperti dello IOM che sostengono che per valori di 25-OH-D $>$ 30 ng/mL vi è un aumentato rischio di tumori mammari, pancreatici e prostatici e di mortalità, la task force della ES sostiene che questi rischi non sono supportati da sufficienti RCTs. Infatti, alcuni autori documentano un rischio ridotto di carcinoma colon-rettale in assenza di significative variazioni del rischio di carcinoma della prostata e della mammella per ogni incremento di 4 ng/mL di 25-OH-D,¹⁵ mentre altri hanno evidenziato un rischio maggiore di mortalità, solo nelle donne, in presenza di valori di 25-OH-D $>$ 50 ng/mL.¹⁶

Per concludere, vista la qualità delle evidenze ed i differenti obiettivi dello IOM e dell'Endocrine Practice Guidelines Committee, non è sorprendente la differenza nelle raccomandazioni, che richiederanno una futura riconsiderazione in relazione ad ulteriori dati che verranno da studi longitudinali in corso. Comunque, **non vi è dubbio che i potenziali benefici di un adeguato apporto di vitamina D e di livelli di 25-OH-D \geq 30 ng/mL superano di gran lunga i possibili rischi.**

BIBLIOGRAFIA

1. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* [2009, 169: 626-32](#).
2. IOM (Institute of Medicine). 2011 Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press 2011.
3. 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](#).
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: 1911-30](#).
5. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM committee members respond to endocrine society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 1146-52](#).
6. Sai AJ, Walters RW, Fang X, et al. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: E436-46](#).
7. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* [2009: CD000227](#).
8. Holick MF, 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](#).
9. Priemel M, von Demarus C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *JBMR* [2010, 25: 305-12](#).
10. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* [2005, 90: 3215-24](#).
11. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* [2009, 169: 551-61](#).
12. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, et al; US Preventive Services Task Force. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* [2010, 153: 815-25](#).
13. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: 2997-3006](#).
14. Moore C, Murphy MM, Keast DR, et al. Vitamin D intake in the United States. *J Am Diet Assoc* [2004, 104: 980-3](#).
15. Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* [2011, 155: 827-38](#).
16. Melamed ML, Michos ED, Post W, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* [2008, 168: 1629-37](#).