



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER






nutrients



Perspective

Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults

Roberto Cesareo ^{1,*}, Roberto Attanasio ² , Marco Caputo ³, Roberto Castello ⁴, Iacopo Chiadini ^{5,6} , Alberto Falchetti ⁷ , Rinaldo Guglielmi ⁸, Enrico Papini ⁸, Assunta Santonati ⁹, Alfredo Scillitani ¹⁰, Vincenzo Toscano ¹¹, Vincenzo Triggiani ¹², Fabio Vescini ¹³, Michele Zini ¹⁴ and on behalf of AME and Italian AAACE Chapter [†]

ASSUNTA SANTONATI

UOSD Endocrinologia e Diabetologia

Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata



Roma, 8-11 novembre 2018

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

Abiogen

Shire



Roma, 8-11 novembre 2018

Conseguenze dell'ipovitaminosi D



ITALIAN CHAPTER



- **Iperparatiroidismo secondario:** il PTH induce l'incremento dell'attività osteoclastica, responsabile di foci localizzati di fragilità ossea, con riduzione generalizzata della densità minerale ossea (BMD) e conseguente osteopenia e osteoporosi
- **L'osteomalacia** causa una riduzione della densità minerale ossea ed è associata a dolori isolati e generalizzati nelle ossa e nei muscoli
- **Rachitismo** nei bambini



I problemi diagnostici: qual'è il cut-off che definisce la deficienza di vitamina D



Nel 2010, IOM definisce, per valori sierici di vitamina di 25 (OH),

<i>Deficienza</i>	< 12 ng/mL (30 nmol/L)
<i>Insufficienza</i>	12-20 ng/mL (30-50 nmol/L)
<i>Sufficienza</i>	20-30 ng/mL (50-75 nmol/L)

Currently, there is consensus that 25(OH)D levels lower than 20 ng/mL (50 nmol/L) are associated in adults with:

- Secondary hyperparathyroidism, osteomalacia or osteoporosis [9–11];
- Proximal limb muscle weakness, ataxia, and increased risk of falls [12,13];
- Increased risk of fractures [14];
- Hampered effect of drugs used for osteoporosis [15].



<i>nmol/l</i>	<i>ng/ml</i>	<i>Interpretazione</i>
<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

Sulla base di quale evidenze scientifiche??

se valori sierici di vit D erano > 30 ng/mL (75 nmol/L)

- incremento dell'assorbimento intestinale di calcio
- riduzione del livello sierico di PTH

MA ... di uno studio eseguito su autopsie di persone decedute in seguito ad incidenti stradali

Istomorfometria
Dati funzionali





A systematic review of vitamin D status in populations worldwide



British Journal of Nutrition (2014), 111, 23–45

J. Hilger *et al.*



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Medline and EMBASE databases

Identificati 195 studi

Condotti in 44 paesi

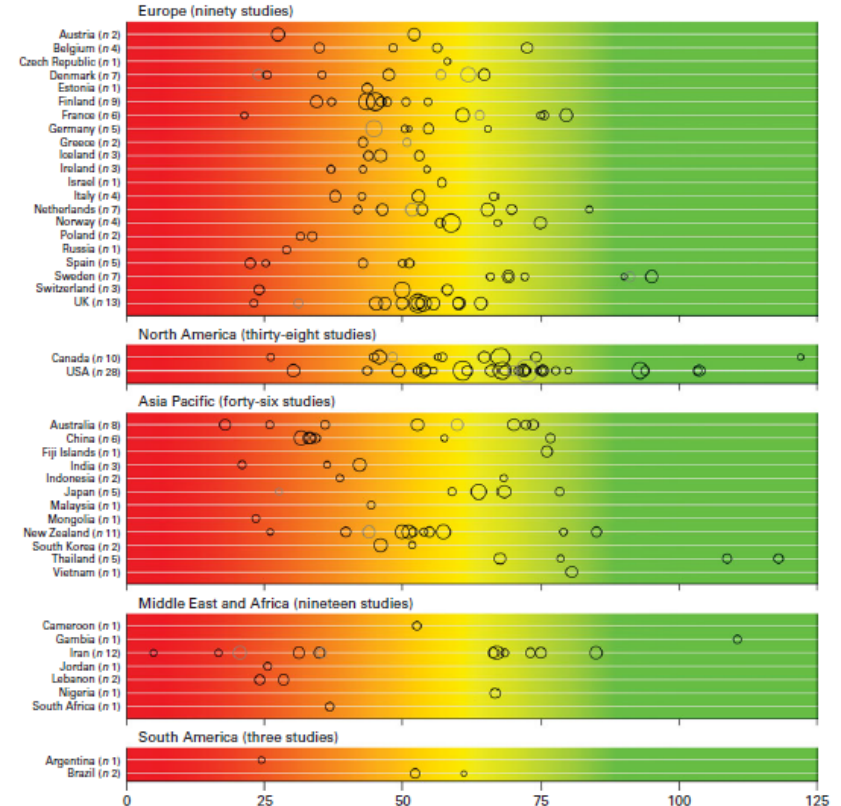
168 000 partecipanti

Estrema variabilità livelli di 25(OH)D (range 4.9–136.2 nmol/l)

88.1% valori di 25(OH)D < 30 ng/ml (< 75 nmol/l)

37.3% valori di 25(OH)D < 20 ng/ml (< 50 nmol/l)

6.7% valori di 25(OH)D < 10 ng/ml (< 25 nmol/l)





In Italia ...



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- ✓ Numerosi studi negli ultimi 20 anni
- ✓ Hanno coinvolto diverse fasce di età e condizioni sociali
- ✓ La carenza di D aumenta dal 30% al 65% se il limite si sposta da 20 a 30 ng/ml

Inequivocabile conferma: alta prevalenza di deficienza di vit D negli anziani, in particolare per alcuni sottogruppi, che richiedono pertanto adeguate strategie di protezione

We recommend to maintain 25(OH)D levels above 30 ng/ mL (75 nmol/L) in subjects:

- With osteopenia, osteoporosis or fragility fractures;
- On treatment for osteoporosis;
- Who belong to at risk categories (see Section 3.1).

We suggest to consider serum PTH measurement when vitamin D values are lower than 30 ng/ mL (75 nmol/L), particularly if tested in Summer and Autumn.

Isaia, G et al . Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: Clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int.* **2003**

Adami, S 25-hydroxyvitamin D levels in healthy premenopausal women: Association with bone turnover markers and bone mineral density. *Bone* **2009**



Roma, 8-11 novembre 2018

CATEGORIE A RISCHIO



ITALIAN CHAPTER



- Osteomalacia
- Osteoporosis (particularly if bone active drugs are to be used)
- Older adults with history of falls
- Older adults with history of non-traumatic fractures
- Pregnant and lactating women
- Obese children and adults
- People not exposed to sufficient sun exposure
- Malabsorption syndromes (congenital or acquired) and bariatric surgery
- Chronic kidney disease
- Hepatic failure
- Cystic fibrosis
- Hyperparathyroidism
- Drug interfering with vitamin D metabolism (anti-seizure medications, glucocorticoids, AIDS medications, anti-fungals, cholestyramine)
- Granulomatous disorders and some lymphomas (in these cases, also 1.25(OH)₂D should be tested)



Deficienza di vitamina D e ...



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- ❖ Aumentato rischio di mortalità
- ❖ Cancro (in particolare tumore del colon, della prostata e della mammella)
- ❖ Malattia cardio-vascolare
- ❖ Diabete tipo 1 e di tipo 2
- ❖ Malattie autoimmuni
- ❖ Riduzione della fertilità

-Tagliabue,E et al Vitamin D, cancer risk, and mortality. Adv. Food Nutr. Res. **2015**

-Al Mheid, let alVitamin D and cardiovascular disease: Controversy unresolved. J. Am.Coll. Cardiol. **2017**

-Berridge, M.J. Vitamin D deficiency and diabetes. Biochem. J. **2017**,

-Altieri, B et al Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept.Rev. Endocr. Metab. Disord. **2017**

- Fung, J.Let al. Association of vitamin D intake and serum levels with fertility: Results from the Lifestyle and Fertility Study. Fertil. Steril. **2017**



Roma, 8-11 novembre 2018

A chi dosare la vitamina D?



ITALIAN CHAPTER



Anche se molti autori hanno rilevato bassi livelli di vitamina D nel plasma in persone sane in tutto il mondo, **non esistono prove a favore di uno screening di carenza di vitamina D** e/o di un trattamento in generale a livello di popolazione

**We recommend screening for vitamin D deficiency in at risk populations.
We recommend against screening for vitamin D deficiency in healthy people.**



Roma, 8-11 novembre 2018

Quale metodo migliore



ITALIAN CHAPTER



Dosaggi diretti

Cromatografia liquida ad alta pressione HPLC

Spettrometria di massa in cromatografia liquida LC-MS

Spettrometria di massa tandem LC-MS/MS

Gas cromatografia accoppiata alla spettrometria di massa GC-MS

rigorosi rispetto ad altri metodi, perché l'estrazione, la cromatografia, l'utilizzo di uno standard interno migliorano molto l'accuratezza

Questioni aperte

- Cross reattività con altri simili metaboliti (sostanze che si differenziano soltanto per l'orientamento spaziale, come il C3)
- Presenza di anticorpi eterofili
- Bassa standardizzazione

We suggest to employ the same method for serial measurements of vitamin D in any patient (panel agreed on the recommendation and downgraded it to suggestion due to feasibility reasons).



1,25-(OH)₂-Vitamin D Assay: Friend or Foe?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

I livelli sierici di 1.25(OH)₂D non correlano con le riserve di vitamina D

Sono regolati da :

PTH e FGF-23, a loro volta regolati da calcio, vitamina D e fosfati

Quando dosare vit 1.25(OH)₂D :

- ipercalcemia associata a basso PTH, come nelle malattie granulomatosi (tubercolosi, sarcoidosi) e in alcuni linfomi
- malattia renale allo stato terminale
- disordini ereditari o acquisiti della vitamina D o del metabolismo dei fosfati

We recommend against routine 1,25-(OH)₂-vitamin D assessment.



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Grazie per
l'attenzione