

## TOSSICITÀ DA VITAMINA D ED EFFETTI DELLA SUA CARENZA

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

Un nuovo studio (1), concepito e condotto da colleghi della *Mayo Clinic*, ribadisce che al momento non ci sono evidenze di effetti tossici acuti dovuti a concentrazioni ematiche sovra-terapeutiche di vitamina D [25(OH)D]. L'argomento è noto da molti anni, ma il dibattito non si è mai fermato, tanto che anche le più recenti raccomandazioni, tra cui quella della nostra Associazione (2), sconsigliano dosi > 4000 UI/die, che corrispondono a una concentrazione ematica media di 50 ng/mL (125 nmol/L). La mancanza di dati omogenei, suddivisi per etnia, genere e informazioni sulle cause di mortalità in popolazioni sufficientemente grandi, non ha però consentito di formulare raccomandazioni confortate da livelli di evidenza (LOE) apprezzabili.

**Novità del presente lavoro:** questo nuovo studio pubblica i dati ricavati dall'analisi delle conclusioni del *Rochester Epidemiology Project* (REP), uno studio di popolazione con caratteristiche del tutto peculiari, in quanto mette insieme dati anagrafici e utilizzo di strutture sanitarie in senso lato (visite, consumo di farmaci, esami di laboratorio, diagnostica per immagini) della popolazione di un'intera provincia (la *Olmsted County*), seguita per oltre 50 anni. Si tratta di una zona del *Midwest* degli USA, piuttosto omogenea dal punto di vista dei flussi migratori, con un tenore di vita leggermente superiore a quello delle altre zone del paese e con una composizione etnica abbastanza stabile nell'ultimo decennio (quasi il 90% bianchi).

**Selezione pazienti e criteri di valutazione:** utilizzando il database di REP, sono stati recuperati i risultati di un dosaggio basale di 25(OH)D sierica in persone adulte ( $\geq 18$  anni) residenti nella provincia dal 1 gennaio 2005 al 31 dicembre 2011. Questi pazienti sono stati poi seguiti fino all'ultima visita effettuata entro la fine del 2014 (o fino al decesso se prima di quella data, con la limitazione che il decesso fosse avvenuto dopo i primi 30 giorni dalla prima osservazione, per ridurre il *bias* di campionamento). L'eziologia della mortalità, determinata seguendo la 10° revisione dell'*International Classification of Disease*, è stata suddivisa fra le seguenti categorie: malattie cardio- e cerebro-vascolari, malattie respiratorie (comprese infezioni e pneumopatie croniche), neoplasie, e tutte le altre cause.

**Laboratorio e statistiche.** Tutti i dosaggi sono stati effettuati utilizzando la diluizione isotopica, seguita da cromatografia liquida e doppia spettrometria di massa (ID-LC/TandemMS). Il coefficiente di variazione tra diverse sedute analitiche non ha superato l'11%. I valori di 25(OH)D sono stati elaborati sia come variabile continua che categoriale; in quest'ultimo caso sono state impiegate le seguenti soglie: < 12 ng/mL, 12-19 ng/mL, 20-50 ng/mL (categoria di riferimento) e > 50 ng/mL. Per il calcolo delle probabilità di sopravvivenza per ognuna delle quattro categorie di concentrazione si è utilizzata la stima di Kaplan-Meier (prodotto limite), mentre per la proporzione del rischio di mortalità in base alla concentrazione di 25(OH)D è stata impiegata la regressione di Cox, sia in modalità uni- che multi-variata (con sesso, etnia, comorbidità, stagione).

**Risultati.** Sono stati considerati validi i dati di oltre 11000 pazienti, con predominanza di sesso femminile (77%) e di etnia bianca (88%). Si sono registrati 723 decessi in un *follow-up* medio di circa 5 anni. La tabella riporta la mortalità in termini di rapporto di rischio (*Hazard Ratio*, HR) senza correzioni, rispetto alla categoria di riferimento (20-50 ng/mL).

Categoria	HR	IC95%
< 12 ng/mL	2.56	2.04-3.21
12-19 ng/mL	1.27	1.04-1.55
> 50 ng/mL	1.03	0.72-1.48

Contrariamente a quanto sporadicamente segnalato in passato (3), si conferma che **non sembra esistere nessun aumento di rischio di mortalità per valori elevati di concentrazione di 25(OH)D.**

**L'associazione di basse concentrazioni e mortalità per tutte le cause emerge in questo studio soprattutto a carico dell'etnia bianca;** in pazienti di etnia diversa non è stato documentato un rischio significativo, neanche a concentrazioni < 20 ng/mL.



### Conclusioni

Nonostante alcune limitazioni (popolazione squilibrata a favore dell'etnia bianca e del sesso femminile, disegno retrospettivo), questo studio raccoglie una messe di dati che stabilisce con sufficiente sicurezza la correlazione di livelli di concentrazione ematica di 25(OH)D con la mortalità in soggetti di diverse etnie: non esiste un rischio significativo legato a concentrazioni superiori a quelle attese (50 ng/mL), mentre è dimostrata una forte connessione tra bassi livelli e mortalità, solo nei soggetti di etnia bianca.

### Bibliografia

1. Dudenkov DV, Mara KC, Petterson TM, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D values and risk of all-cause and cause-specific mortality: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* [2018, doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.03.006](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.03.006).
2. Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) position statement: clinical management of vitamin D deficiency in adults. *Nutrients* [2018, 10: 546](https://doi.org/10.3390/10100546).
3. Durup D, Jørgensen DHL, Christensen J, et al. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 2644–52](https://doi.org/10.1210.2012-02644).
4. Aloja J, Mikhail M, Dhaliwai R, et al. Free 25(OH)D and the vitamin D paradox in African Americans. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 3356-63](https://doi.org/10.1210.2015-03356).