

XXVII Seminario Nazionale

LA VALUTAZIONE DELL'USO E DELLA SICUREZZA DEI FARMACI: ESPERIENZE IN ITALIA

10 - 11 dicembre 2018

VITAMINA D - Questioni aperte

Punti di vista a confronto

Emilio Maestri,
Endocrinologo - ASL di Reggio Emilia

Le controversie principali...

- Vitamina D: quali livelli ideali/desiderabili ?
- Vitamina D: indicazioni extra-scheletriche ?

- Quale «valore terapeutico» attribuiamo alla esposizione al sole ?
- Esistono schemi terapeutici più efficaci ?
Giornalieri? Settimanali ? Mensili ?...

...è soprattutto questione di metodo...

Quali sono le basi per le nostre decisioni ?

- Come vengono fissati gli intervalli di normalità?
- Come vengono giudicati efficaci gli interventi terapeutici?... perché riducono gli eventi o perché correggono i valori della 25OHD ?
- Se non disponiamo di prove di efficacia, come ci regoliamo ??? ...è solo questione di fede ???

Le 'evidenze' non rispondono a tutto

- Le ipotesi di un Effetto Protettivo della Vitamina D: sono basate principalmente su studi osservazionali
- Vitamina D e prevenzione degli eventi: sono state studiate le popolazioni 'giuste' ?
- Quali prove di efficacia abbiamo per gli schemi terapeutici ? Giornalieri? Settimanali ? Mensili ?...
- Quali prove di efficacia in favore della correzione rapida del deficit vitaminico ?

Lettura Critica degli Studi Clinici

Osservazionali

Sperimentali

Meta-analisi

Non tutti le “evidenze” hanno lo stesso “Peso clinico”

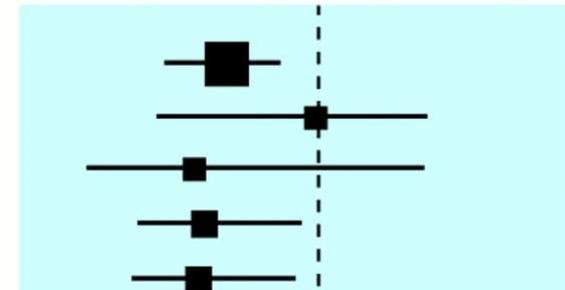
La “lezione” del β -carotene

Beta-carotene and cardiovascular mortality

Bene negli osservazionali

Cohorts

- Male health workers (United States)
- Male social insurance workers (Finland)
- Female social insurance workers (Finland)
- Male chemical workers (Switzerland)
- Hyperlipidaemic men (United States)



ORIGINAL CONTRIBUTION

M
spe

Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer

The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)

Eric A. Klein, MD

Ian M. Thompson Jr, MD

Catherine M. Tangen, DrPH

John J. Crowley, PhD

M. Scott Lucia, MD

Context The initial report of the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) found no reduction in risk of prostate cancer with either selenium or vitamin E supplements but a statistically nonsignificant increase in prostate cancer risk with vitamin E. Longer follow-up and more prostate cancer events provide further insight into the relationship of vitamin E and prostate cancer.

Objective To determine the long-term effect of vitamin E and selenium on risk of

1.75

% CI)

La Vitamina D “Naturale”



Colonia Elioterapica Guastalla 1933

Sole e Vitamina D: tutti d'accordo

Alcune annotazioni:

- Il tempo richiesto per la fotosintesi cutanea della vitamina D è tipicamente breve e inferiore a quello che genera arrossamento.
- L'esposizione alla luce solare risulta più efficace se accompagnata da una attività fisica di intensità moderata all'aria aperta.
- L'attività enzimatica cutanea che produce la vitamina D si riduce grandemente dopo la menopausa.

Sole e Vitamina D: tutti d'accordo

- La cute produce vitamina D stimolata da raggi UV di lunghezza d'onda tra 290 e 315 nm. L'esposizione deve essere diretta, non attraverso il vetro
- Alle latitudini dell'Italia questo è possibile in primavera ed estate tra le h. 9 e le 15 (solari)
- L'esposizione è meno efficace se il cielo è velato, se si applicano filtri, se la cute è molto pigmentata
- L'esposizione al sole non causa ipervitaminosi perché la vitamina in eccesso è distrutta nella cute

Alla ricerca dell'esposizione 'efficace'

Stagione estiva:

L'esposizione del viso, del collo e degli arti per 10-15 minuti per 2-3 volte alla settimana nella fascia oraria h 10-15 porta a produzione sufficiente di vitamina D

L'esposizione in costume da bagno che porti ad un lieve eritema equivale alla assunzione di 10.000 - 25.000 UI di vitamina D

Trascorrere almeno una settimana al mare riduce il rischio di ipovitaminosi nel corso dell'anno

In primavera-autunno:

Sono necessarie esposizioni di 20-30 minuti per 3-4 volte alla settimana (limitata al viso ed alla mano-avambraccio)

Queste esposizioni non incrementano il rischio di tumori cutanei

REVIEW ARTICLE

MEDICAL PROGRESS

Vitamin D Deficiency

Michael F. Holick, M.D., Ph.D.

From the Department of Medicine, Section of Endocrinology, Nutrition, and Diabetes, the Vitamin D, Skin, and Bone Research Laboratory, Boston University Medical Center, Boston. Address reprint requests to Dr. Holick at Boston University School of Medicine, 715 Albany St., M-1013, Boston, MA 02118, or at mfholick@bu.edu.

N Engl J Med 2007;357:266-81.

Copyright © 2007 Massachusetts Medical Society.

ONCE FOODS WERE FORTIFIED WITH VITAMIN D AND RICKETS APPEARED to have been conquered, many health care professionals thought the major health problems resulting from vitamin D deficiency had been resolved. However, rickets can be considered the tip of the vitamin D–deficiency iceberg. In fact, vitamin D deficiency remains common in children and adults. In utero and during childhood, vitamin D deficiency can cause growth retardation and skeletal deformities and may increase the risk of hip fracture later in life. Vitamin D deficiency in adults can precipitate or exacerbate osteopenia and osteoporosis, cause osteomalacia and muscle weakness, and increase the risk of fracture.

The discovery that most tissues and cells in the body have a vitamin D receptor and that several possess the enzymatic machinery to convert the primary circulating form of vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, to the active form, 1,25-dihydroxyvitamin D, has provided new insights into the function of this vitamin. Of great interest is the role it can play in decreasing the risk of many chronic illnesses, including common cancers, autoimmune diseases, infectious diseases, and cardiovascular disease. In this review I consider the nature of vitamin D deficiency, discuss its role in skeletal and nonskeletal health, and suggest strategies for its prevention and treatment.

Tuttavia

- Successivamente alla pubblicazione su NEJM, gli articoli contenenti alcune indicazioni sugli effetti dell'esposizione sono state "ritirati dagli editor" per problemi metodologici (*...la triste storia del dott. Sato...*)
- Nonostante la vitamina D sia dichiaratamente 'figlia del sole' perdiamo le coordinate di efficacia in grado di quantificare l'effetto dell'esposizione
- Non disponiamo di validi riferimenti a intervalli temporali di esposizione da suggerire per garantire un livello di produzione endogena sicuramente efficace.

solare alla sintesi di vitamina D [68]. L'invecchiamento è associato a una diminuzione del tempo di esposizione al sole, nell'area della superficie esposta e all'efficacia della produzione cutanea di vitamina D [72]. Inoltre, da novembre a marzo l'intensità dei raggi UVB è insufficiente per la conversione del 7-deidro-colesterolo in colecalciferolo, proprio sopra e sotto il 33 ° parallelo (inclusa anche l'Europa mediterranea) [73]. Nei giovani adulti, un'esposizione al sole estivo (senza protezione solare) di circa il 25% della superficie corporea (viso e braccia) per 15 min due volte o tre volte alla settimana equivale a una dose orale di 25 µg (1000 UI) di vitamina D [74]. Quindi, le vacanze estive in mare più 30 minuti al giorno in spazi aperti possono essere considerate sufficienti per una produzione adeguata e non richiedono uno screening per la carenza di vitamina D.

I lavoratori senza un'adeguata esposizione al sole, come lavoratori interni e turnisti in rotazione, principalmente con turni di notte (inclusi operatori sanitari), dovrebbero essere aggiunti alla popolazione tradizionalmente considerata a rischio di carenza di vitamina D (cfr. Sezione 3.1) [75].

Suggeriamo di non considerare l'esposizione solare come adeguata per il raggiungimento di uno stato ottimale di vitamina D in Italia.

...questione di metodo...

Non disponiamo di evidenze «robuste»...

- Il suggerimento di una esposizione graduale nelle fasce orarie “utili”, evitando ustioni appare una soluzione «ragionevole» anche se non sostenuta da prove di efficacia pubblicate.
- Spetta al clinico, la scelta delle situazioni nelle quali possa essere «ragionevolmente» ridotta \ sospesa la supplementazione vitaminica nei mesi estivi, controllandone l'efficacia.

...e le lampade abbronzanti ??

- In commercio sono reperibili apparecchi generatori di raggi UV che emettono dal 2 al 6% di radiazione di tipo beta con lunghezza d'onda utile per la produzione di Vit.D con effetti favorevoli sulla DEXA
- I risultati degli studi (con forti influenze commerciali) non sono univoci ed emergono rischi non trascurabili sullo sviluppo di neoplasie cutanee
- L'FDA raccomanda prudenza:
sostiene la assunzione orale di vitamina D piuttosto che l'esposizione alle lampade abbronzanti

L'intervallo di normalità della vitamina D

CORSA ALLA CONFUSIONE !!!

Intervalli di normalità differenti per diversi metodi

- Agli inizi della diffusione delle metodiche ogni kit di dosaggio esprimeva i propri intervalli di riferimento: 10-60 ng/mL , 20-30 ng/mL 10-48 ng/mL fino ai pronunciamenti dell'IOM e delle Linee Guida societarie
- Criticità principale il coefficiente di variabilità molto elevato delle metodiche commerciali: un confronto tra diverse metodiche ha mostrato significative differenze di performance

(Snellman G, 2010)

Screening? : No, grazie

Non esistono studi che abbiano valutato in modo appropriato l'efficacia di uno screening nella popolazione generale.

Non esistono dati che documentino che il riconoscimento precoce della carenza di Vit.D e la sua correzione possano migliorare le condizioni studiate nella popolazione non istituzionalizzata.

Il dosaggio della Vit.D su persone non a rischio non dovrebbe essere eseguito.

Quando dosare la vitamina D?

SEMPRE

soggetti con **sospetto clinico** di carenza di vitamina D
(PTH elevato, mialgie - astenia intensa)

TALVOLTA

Persone **asintomatiche con condizioni predisponenti** a ipovitaminosi e anamnesi suggestiva per anomalie della assunzione/esposizione

Condizioni predisponenti a ipovitaminosi D

Difficoltà di assorbimento: Fibrosi cistica, celiachia, m. Whipple, m. Crohn, chirurgia bariatrica etc.

Anomala biodisponibilità: sequestro es. in pazienti obesi

Aumentato catabolismo associato a farmaci:
glucocorticoidi, immunosoppressori, anticonvulsivanti,
anti-retrovirali

Ridotta sintesi o elevate perdite: Insufficienza epatica grave, insufficienza renale avanzata, sindrome nefrosica, gravidanza, allattamento.

Da SIOMMMS 2016 mod.

Quando il dosaggio non aggiunge granchè

- Nei pazienti da trattare con agenti remineralizzanti

In queste condizioni la supplementazione è prevista comunque dagli schemi terapeutici

- Negli anziani residenti in strutture protette

In questa popolazione la carenza interessa la quasi totalità ed è pertanto sempre indicata una supplementazione

I Rischi di dosare la vitamina D?

- Trovare alterazioni non clinicamente rilevanti
- “Costruire” una malattia la cui cura non risolve il problema clinico (l’obeso »carente« è malato?)
- Somministrare una sostanza che (oltre ai costi economici) può anche avere effetti avversi

È accettabile il fatto che un dato rilevato nell’80-85% delle persone esprima una “anomalia” ????

...questione di metodo...

Con quali criteri definire gli intervalli di normalità

- Analisi statistica su popolazione normale indicando come patologici i valori oltre le 2 DS dalla media
- Correlazione con eventi patogeneticamente collegati
- Correlazione con funzione fisiologica es. assorbimento del calcio o soppressione del PTH.
- Correlazione con un effetto clinico favorevole derivante dalla correzione del dato ritenuto patologico

Vitamina D : insufficiente o normale?

Institute of Medicine (2010)

- una estesa revisione della letteratura mostra che a 16 ng/mL di 25OHD corrisponde uno stato vitaminico adeguato per il 50% dei casi
- a 20 ng/mL è garantito l'assorbimento ottimale di calcio ed il controllo del PTH nella quasi totalità del campione.
- livelli superiori a 20 ng/mL non aggiungono vantaggi clinici apprezzabili.

Endocrine Society (2011)

- Uno studio post mortem ha mostrato difetti ossei di mineralizzazione in alcuni campioni prelevati a persone con vitamina D compresa tra 20 e 30 ng/mL
- In un unico studio su volontari sani l'assorbimento massimale di calcio avveniva per persone con vitamina D > 30 ng/mL
- Non risulta che livelli di vitamina D fino a 30 ng/mL siano tossici.

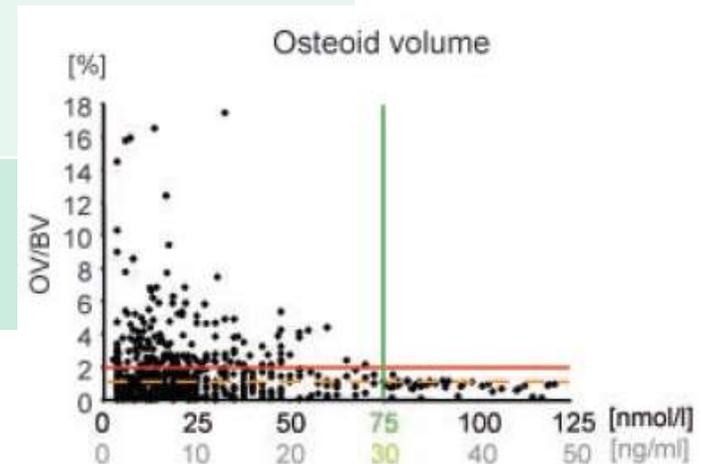
Bone Mineralization Defects and Vitamin D Deficiency: Histomorphometric Analysis of Iliac Crest Bone Biopsies and Circulating 25-Hydroxyvitamin D in 675 Patients

Matthias Priemel,^{1,2} Christoph von Domarus,¹ Till Orla Klatte,¹ Steffen Kessler,¹ Julia Schlie,¹ Simon Meier,¹ Nils Proksch,¹ Frederic Pastor,¹ Clemens Netter,¹ Thomas Streichert,³ Klaus Püschel,⁴ and Michael Amling^{1,2}

Pazienti	Presenza di osteoide > 2%	
Sul totale n. 675	173	25,63 %
Vit. 25(OH)D < 20 ng/mL	167	
Vit. 25OHD 20 – 30 ng/mL	6	

Mancano altri dati oltre alla vitamina D non eseguibili su prelievo da cadavere (PTH, Calcio etc.)

Non eseguita marcatura della formazione ossea con tetraciclina (metodica di elezione)



Endocrine Society (2011)

Nevertheless, in making recommendations, the panel placed the highest value on preserving musculoskeletal health and preventing childhood rickets and adult bone disease, and less value on vitamin D cost and potential for toxicity.

Vitamin D supplementation/treatment is likely inexpensive and would be cost-effective, particularly in treating entities such as osteoporosis, rickets, and osteomalacia. Cost and resource utilization in other preventive indications are less known.

Ample evidence provided the panel with a high level of confidence that toxicity of vitamin D at the recommended dosages is quite unlikely.

Una doverosa riflessione: È corretto il concetto di livelli “tossici” ($> 100 - 200$ ng/mL) per la vitamina D ?

- Il concetto convenzionale di “tossicità” non è correttamente applicabile a livelli di vitamina 25OHD > 100 ng/mL;
- Oltre 100 ng/mL aumenta il rischio di ipercalcemia con possibilità più elevata di eventi avversi legati al sovradosaggio, peraltro sporadici. Non è certo questo il criterio farmacologico per la tossicità

Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels: Variability, Knowledge Gaps, and the Concept of a Desirable Range

Ghada El-Hajj Fuleihan,¹ Roger Bouillon,² Bart Clarke,³ Marlene Chakhtoura,¹ Cyrus Cooper,⁴ Michael McClung,⁵ and Ravinder J Singh³

¹Department of Internal Medicine, Calcium Metabolism and Osteoporosis Program, American University of Beirut, Beirut, Lebanon

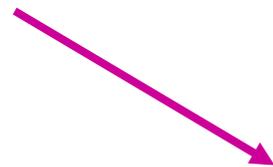
²Department of Endocrinology and Laboratory Medicine, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium

³Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition, Mayo Clinic Foundation, Rochester, MN, USA

⁴MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton, UK

⁵Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, USA

Dai concetti di “carezza”, “insufficienza”,
“sufficienza” e “tossicità”



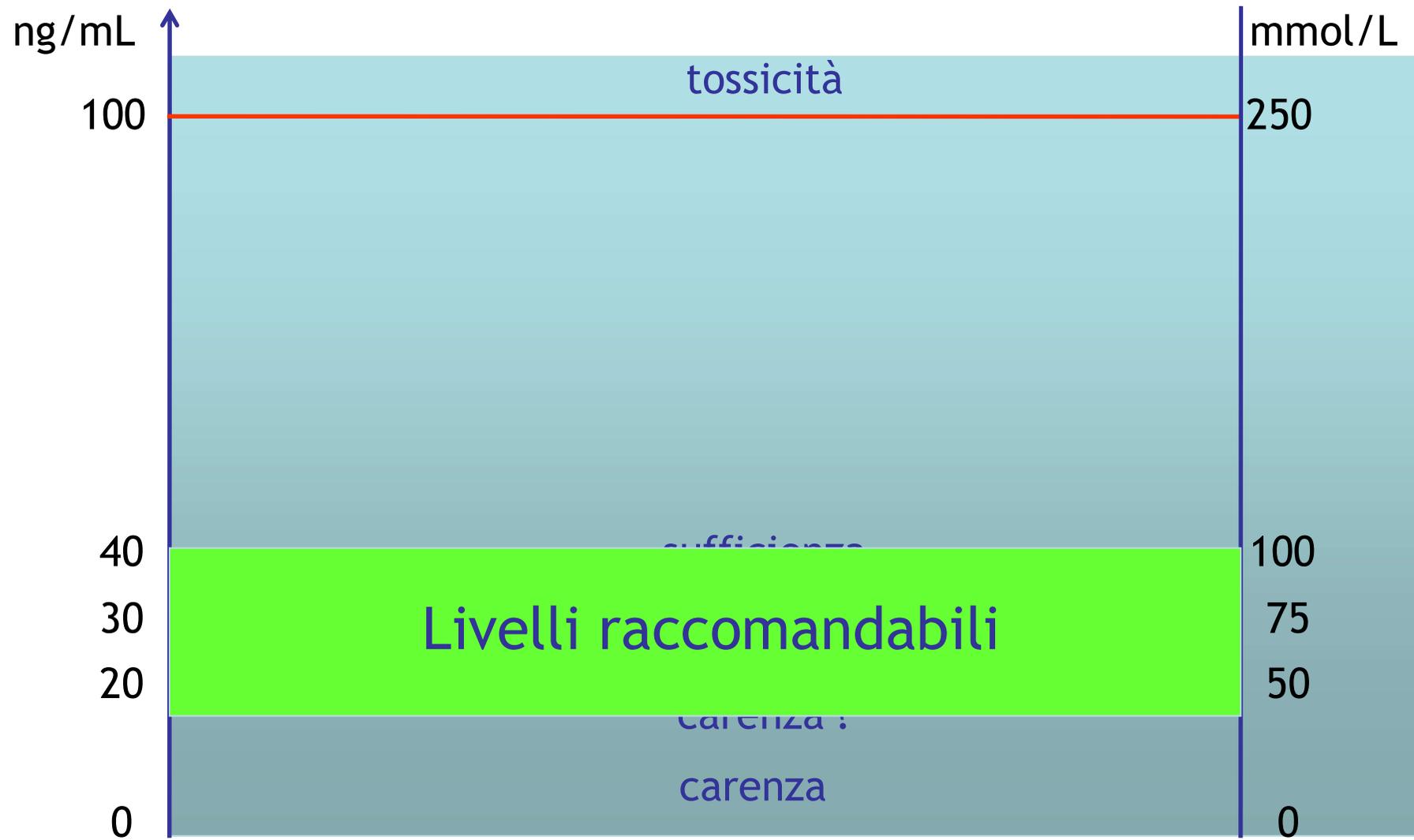
al concetto di un intervallo
di valori raccomandabili

Intervallo ottimale: efficacia + sicurezza

Il limite inferiore dell'intervallo ottimale va fissato prendendo in considerazione i dati di efficacia basati sui livelli di 25OHD in grado di conseguire gli esiti scheletrici;

il limite superiore deriva dall'integrazione di dati di efficacia e sicurezza: quando non vengono conseguiti benefici aggiuntivi sulla salute ossea ed iniziano a presentarsi effetti avversi come riscontrato in studi osservazionali oltre 50-60 ng/mL

Il difficile cammino verso la normalità



Vitamina D: dal dire al fare

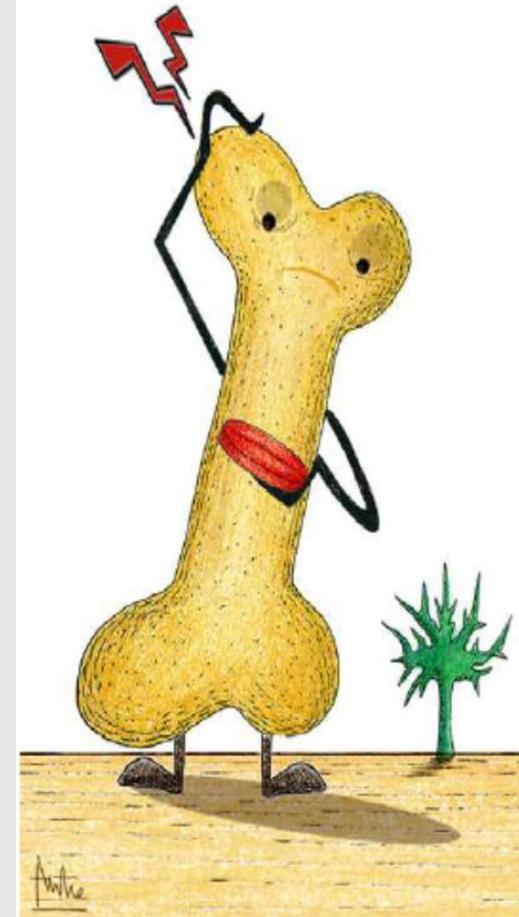
< 10-12 ng/mL	Terapia sostitutiva “intensiva”
12 - 20 ng/mL	Terapia sostitutiva raccomandata
20 - 40 ng/mL	Livelli normali Non modificare lo stato attuale → non iniziare terapia oppure → mantenere la terapia in corso
40 – 50 ng/mL	Non iniziare terapia o ridurla prudenzialmente
> 50 ng/mL	Ridurre la dose della terapia o sospendere



Terapia. Come?

scelta delle modalità di trattamento

- Colecalciferolo o analoghi idrossilati ??
- Basse dosi o alte dosi ?
- Quale intervallo di somministrazione ??
Giornaliero ?
Settimanale ?
Mensile ?
Trimestrale - Annuale ?



...questione di metodo...

Come scegliere molecola e dosi da utilizzare ?

- Capacità dimostrata di normalizzare i livelli di 25 OH D: colecalciferolo , calcifediolo
- Disponibilità di dati da RCT su ampie popolazioni su esiti rilevanti: colecalciferolo



Effective Health Care Program

Comparative Effectiveness Review
Number 53

March 2012

A large body of literature showed mixed results for an effect of vitamin D in lowering the risk for fracture, varying with dose, fracture site, analogs (the various molecular and chemical forms of the vitamin, each of which has different biological activity), and population. Evidence is moderate that Vitamin D, 700 to 800 I.U. daily, particularly when given with calcium, reduces the risk of hip and nonvertebral fractures among institutionalized populations (one systematic review) and the overall risk of fractures (a second systematic review).

700-800 UI /die (soprattutto se assieme a calcio > 1 g)

riducono il rischio di fratture in popolazioni
istituzionalizzate NON SELEZIONATE col dosaggio della
vit.D

JAMA | **Original Investigation**

Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults A Systematic Review and Meta-analysis

Jia-Guo Zhao, MD; Xian-Tie Zeng, MD; Jia Wang, MD; Lin Liu, MD

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this meta-analysis of randomized clinical trials, the use of supplements that included calcium, vitamin D, or both compared with placebo or no treatment was not associated with a lower risk of fractures among community-dwelling older adults. These findings do not support the routine use of these supplements in community-dwelling older people.

JAMA. 2017;318(24):2466-2482. doi:10.1001/jama.2017.19344

Corrected on January 11, 2018.

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



Mark J Bolland, Andrew Grey, Alison Avenell

Esito valutato	n.Studi	n.Pazienti	Risultato
Cadute	37	29.535	Nessun effetto
Miglioramenti densitometrici	41	48.624	Nessun effetto
Fratture (tutte)	36	44.790	Nessun effetto
Fratture (femore)	20	36.655	Nessun effetto

Solo 4 RCT (tot 831 paz.) con livelli 25OHD <10 ng/mL

Gli studi sulle fratture in popolazioni non istituzionalizzate

- Risultati discordanti:
 - popolazioni in genere non selezionate in base allo status vitaminico,
 - ove disponibili i dati medi di 25OHD si collocavano nei livelli superiori di insufficienza
 - tempi di durata degli studi e dimensioni dei campioni non sempre adeguate
- Restano dubbi sulla possibile efficacia del trattamento di popolazioni selezionate in base a bassi valori di 25OHD.

Stabilire le dosi

La somministrazione orale giornaliera di Vit.D3 è in grado di incrementare il livello di 25OHD di 1 ng/mL per ogni 100 UI somministrati nell'arco di 2 mesi.

Le dosi di partenza per una carenza (<20 ng/mL) dovrebbero essere 1000-1.200 UI (4-5 gocce/ die o 28-35 gocce alla settimana).

Nelle persone sovrappeso le dosi dovrebbero essere duplicate o triplicate

Tempi duri per la vit.D in comunità

	Vitamina D	Attività fisica	Interventi multifattoriali
Prevenzione delle cadute	Inefficace (per dosi elevate dannosa)	Efficace	Efficaci
Prevenzione delle fratture	M e F premenop. Gr I F postmenop. Gr I Raccomandazione avversa (D) per dosi < 400 UI		

USPSTF - 2018 Vit. D in comunità (JAMA)

La scelta di realizzare studi prevalentemente con soggetti aventi livelli di Vitamina D in area di «insufficienza» si è tradotta in risultati insoddisfacenti e tende a sbilanciare i dati delle meta-analisi.

Il fallimento degli studi arruolanti soggetti aventi livelli di Vitamina D in area di «insufficienza» porta alla conclusione che la vitamina D non andrebbe somministrata in tali condizioni

...questione di metodo...

A chi somministrare Vitamina D

- A chi presenta livelli definiti di 'insufficienza' (20-30 ng/mL) ?
- A chi presenta livelli carenti (< 20 ng/mL)
- A chi assume terapie dove la vitamina D è documentatamente essenziale per l'efficacia.
- A chi presenta problemi verosimilmente legati a carenza (iper PTH, sintomi neuromuscolari, astenia)

...questione di metodo...

**Come dimostrare che i livelli «insufficienti»
di Vitamina D vanno trattati ??**

- Dimostrare che la correzione dei livelli tra 20 e 30 ng/mL porta a miglioramenti clinicamente rilevanti
- Ovviamente la normalizzazione dei livelli di 25 OH D rappresenta solo un esito surrogato, finalizzato al controllo dell'adeguatezza della somministrazione

Original Investigation

Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women A Randomized Clinical Trial

Karen E. Hansen, MD, MS; R. Erin Johnson, BS; Kaitlin R. Chambers, BS; Michael G. Johnson, MS;
Christina C. Lemon, MS, RD, CD; Tien Nguyen Thuy Vo, MS; Sheeva Marvdashti, BS

CONCLUSIONS AND RELEVANCE High-dose cholecalciferol therapy increased calcium absorption, but the effect was small and did not translate into beneficial effects on bone mineral density, muscle function, muscle mass, or falls. We found no data to support experts' recommendations to maintain serum 25(OH)D levels of 30 ng/mL or higher in postmenopausal women. Instead, we found that low- and high-dose cholecalciferol were equivalent to placebo in their effects on bone and muscle outcomes in this cohort of postmenopausal women with 25(OH)D levels less than 30 ng/mL.

Effetto di diverse dosi di vitamina D in donne con livelli di «insufficienza»

	Vitamina D 800 UI/die	Vitamina D 50.000 UI ogni 15 gg.	Placebo
Livelli di Vit.D a 12 mesi ng/mL [range]	27 [20-36]	42 [34-51]	18 [12-25]
Assorbimento frazionale del Ca	- 4,5% *	+ 0,6%	- 0,9%

BMD % media vs. basale [range]	Vertebrale	0 [-1,4 - 1,4]	- 0,3 [-2,5 - 1,7]	+0,2 [-1,9 - 2,2]
	Femorale	- 0,9 [-2,3 - 0,6]	- 0,3 [-2,4 - 1,8]	- 0,8 [-2,9 - 1,4]
Test di funzionalità muscolare		Invariati	Invariati	Invariati
Massa muscolare % media vs. basale [range]		+ 0,1% [-0,03-0,24]	+0,05% [-0,05-0,14]	+0,002% [-0,09-0,10]
Cadute (n.)		33	36	35

Effetto di diverse dosi di vitamina D in soggetti > 70 anni

	24.000 UI vit.D3 /mese	60.000 UI vit.D3 /mese	24.000 UI Vit.D3 + calcifediolo 300 mcg/mese
% di pazienti con 25 OH D > 30 ng/mL	54,7 %	80,8%	83,3%
Declino funzionale punteggio vs base	0,38	0,10	0,11
Cadute Numero medio a 2 mesi	0,94	1,47	1,24
Indicati in rosso i valori significativi vs. Vit.D3 24.000 UI/mese			

M-F > 70 anni con una caduta nell'anno precedente

Original Investigation | LESS IS MORE

Monthly High-Dose Vitamin D Treatment
for the Prevention of Functional Decline
A Randomized Clinical Trial

Heike A. Bischoff-Ferrari, MD, DrPH; Bess Dawson-Hughes, MD; E. John Orav, PhD; Hannes B. Staehelin, MD;
Otto W. Meyer, MD; Robert Thielker, MD; Walter Dick, MD; Walter C. Willett, MD, DrPH; Andreas Egli, MD

Quando la Vit. D può cambiare la vita

Sempre (anche senza dosaggio) :

- A pazienti in cura con terapia remineralizzante
- In anziani istituzionalizzati

In soggetti con carenza (< 20 ng/mL):

+ sintomi clinici di carenza vitaminica D (mialgie -
astenia intensa)

+ Iperparatiroidismo (secondario)

In persone asintomatiche

con condizioni predisponenti a
ipovitaminosi + carenza severa

Vitamina D: Protezione contro Malattie Cardiovascolari e Tumori ?

La revisione di studi osservazionali ha identificato relazioni inverse tra i livelli di 25OH D e la diagnosi di malattie cardiovascolari in genere e di alcuni tipi di neoplasie (colorettali e vescicali).

Visti gli effetti supposti sul sistema immunitario e su vari fattori di rischio è stato ipotizzato un ruolo protettivo della vitamina D nei confronti di queste patologie.



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2017) **38**, 2279–2286

doi:10.1093/eurheartj/ehx235

CLINICAL RESEARCH

Heart failure/cardiomyopathy

Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily

Armin Zittermann^{1*}, Jana B. Ernst¹, Sylvana Prokop¹, Uwe Fuchs¹, Jens Dreier², Joachim Kuhn², Cornelius Knabbe², Ingvild Birschmann², Uwe Schulz¹, Heiner K. Berthold³, Stefan Pilz⁴, Ioanna Gouni-Berthold⁵, Jan F. Gummert¹, Marcus Dittrich⁶, and Jochen Börgemann¹

¹Clinic for Thoracic and Cardiovascular Surgery, Heart and Diabetes Center NRW, Ruhr University Bochum, Georgstraße 11, 32545 Bad Oeynhausen, Germany; ²Institute for Laboratory and Transfusion Medicine, Heart and Diabetes Center NRW, Ruhr University Bochum, Georgstraße 11, 32545 Bad Oeynhausen, Germany; ³Department of Internal Medicine and Geriatrics, Evangelical Hospital of the Bethel Foundation, Schildescher Straße 99, 33611 Bielefeld, Germany; ⁴Division of Endocrinology and Diabetology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Austria; ⁵Center of Endocrinology, Diabetes and Preventive Medicine, University of Cologne

P	400 pazienti affetti da scompenso cardiaco con 25OHD<30 ng/mL (media all'arruolamento 15 ng/mL)
I	4.000 UI vit D3 per os / die
C	Placebo
O	Primario: Mortalità complessiva Secondari: ricoveri, procedure maggiori di rianimazione, ipercalcemia
T	3 anni

Nessuna Differenza di mortalità

**I trattati (Vit 25OHD media 40 ng/mL)
avevano un maggior numero di impianti di
MCS e ipercalcemia**

Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study A Randomized Clinical Trial

Robert Scragg, MBBS, PhD¹; Alistair W. Stewart, BSc¹; Debbie Waayer, MEd¹; [et al](#)

» [Author Affiliations](#)

JAMA Cardiol. 2017;2(6):608-616. doi:10.1001/jamacardio.2017.0175

P	5108 adulti sani (50-84 anni): 25OHD media 24,5 ng/mL Di essi il 24,9% aveva 25OHD < 20 ng/mL
I	200.000 UI vit D3 per os 1 ^a dose poi 100.000/mese
C	Placebo
O	Primario: sviluppo di CVD-morte Secondari: IMA, angina, aritmie, ictus, scompenso, TVP
T	3,3 anni

P	5108 Adulti sani (50-84 anni): 25OHD media 24,5 ng/mL di essi il 24,9% aveva 25OHD < 20 ng/mL
I	200.000 UI vit D3 per os 1 ^a dose poi 100.000/mese
C	Placebo
O	Primario: sviluppo di CVD-morte Secondari: IMA, angina, aritmie, ictus, scompenso, TVP
T	3,3 anni

Esito primario: Nessuna Differenza

Esiti secondari: Nessuna differenza

Nessuna differenza

nemmeno tra i gruppi con 25OHD < 20 ng/mL



Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial

Kay-Tee Khaw, Alistair W Stewart, Debbie Waayer, Carlene M M Lawes, Les Toop, Carlos A Camargo Jr, Robert Scragg

Summary

Background Adults with low concentrations of 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) in blood have an increased risk of falls and fractures, but randomised trials of vitamin D supplementation have had inconsistent results. We aimed to assess the effect of high-dose vitamin D supplementation on fractures and falls.

Methods The Vitamin D Assessment (ViDA) Study was a randomised, double-blind, placebo-controlled trial of healthy volunteers aged 50–84 years conducted at one centre in Auckland, New Zealand. Participants were randomly assigned

Lancet Diabetes Endocrinol 2017;
5: 438–56

Published Online
April 28, 2017

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30103-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30103-1)

P	5108 Adulti sani (50-84 anni): 25OHD media 24,5 ng/mL di essi il 30 % aveva 25OHD < 20 ng/mL
I	200.000 UI vit D3 per os 1 ^a dose poi 100.000/mese
C	Placebo
O	Secondario: fratture non vertebrali Post-hoc: cadute
T	3,3 anni

P	5108 Adulti sani (50-84 anni): 25OHD media 24,5 ng/mL di essi il 30% aveva 25OHD < 20 ng/mL
I	200.000 UI vit D3 per os 1 ^a dose poi 100.000/mese
C	Placebo
O	Secondario: fratture non vertebrali Post-hoc: cadute
T	3,3 anni

Fratture: Nessuna Differenza

Cadute: Nessuna differenza

Ipercalcemia, ipercalciuria, urolitiasi: No differenza

No differenza tra i gruppi con 25OHD < 20 ng/mL

Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk

A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial

Robert Scragg, MBBS, PhD; Kay-Tee Khaw, MBBChir, MSc; Les Toop, MBChB, MD; John Sluyter, PhD; Carlene M. M. Lawes, MBChB, PhD; Debbie Waayer, MEd; Edward Giovannucci, MD, ScD; Carlos A. Camargo Jr, MD, DrPH

P	5108 Adulti sani (50-84 anni): 25OHD media 24,5 ng/mL di essi il 30% aveva 25OHD < 20 ng/mL
I	200.000 UI vit D3 per os 1 ^a dose poi 100.000/mese
C	Placebo
O	Post-hoc: insorgenza di neoplasia invasiva o in situ
T	3,3 anni

P	5108 Adulti sani (50-84 anni): 25OHD media 24,5 ng/mL di essi il 30% aveva 25OHD < 20 ng/mL
I	200.000 UI vit D3 per os 1 ^a dose poi 100.000/mese
C	Placebo
O	Secondario: fratture non vertebrali Post-hoc: cadute
T	3,3 anni

Neoplasia: Nessuna Differenza

Vit 25OHD: di 20 ng/mL nelle donne trattate superiore al gruppo placebo

Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women

A Randomized Clinical Trial

Joan Lappe, PhD, RN; Patrice Watson, PhD; Dianne Travers-Gustafson, PhD, RN; Robert Recker, MD; Cedric Garland, PhD; Edward Gorham, PhD; Keith Baggerly, PhD; Sharon L. McDonnell, MPH

IMPORTANCE Evidence suggests that low vitamin D status may increase the risk of cancer.

OBJECTIVE To determine if dietary supplementation with vitamin D₃ and calcium reduces the risk of cancer among older women.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS A 4-year, double-blind, placebo-controlled, population-based randomized clinical trial in 31 rural counties (June 24, 2009, to August 26, 2015—the final date of follow-up). A total of 2303 healthy postmenopausal women 55 years or older were randomized, 1156 to the treatment group and 1147 to the placebo group. Duration of treatment was 4 years.

 Edit

 Sup

 CM
jam

P	2303 Donne sane in menopausa (50-84 anni): 25OHD media 31,5 ng/mL
I	2.000 UI vit D3 + 1,5 g calcio per os /die
C	Placebo
O	primario: diagnosi di cancro (esclusi carcinoma della cute non melanoma)
T	4 anni

Neoplasia: Nessuna Differenza

**Vit 25OHD: 42 ng/mL nelle donne trattate
31,8 ng/ml nel gruppo placebo**

Ipercalcemia, urolitiasi Vit D > placebo

Meta-analisi sequenziali su esiti rilevanti (2015)

Esito valutato	n.Studi	n.Pazienti	Risultato
Cadute	20	29.535	Nessun effetto
Eventi Cardiovascolari	9	48.624	Nessun effetto
Eventi cerebrovascolari	8	46.431	Nessun effetto
Diagnosi di neoplasia	7	48.167	Nessun effetto
Fratture (tutte)	22	76.497	Nessun effetto
Fratture (femore)	7	46.237	Nessun effetto
Fratture (tutte) pazienti istituzionalizzati	2	3.853	Effetto protettivo

Vitamina D e rischio Cardiovascolare

Per il rischio CV, le revisioni ritengono prematuro raccomandare supplementi.

- Al contrario degli studi osservazionali, le metanalisi di RCT non hanno fornito esiti favorevoli univoci: non sono stati influenzati i livelli di lipidi aterogeni, di PCR, di citochine infiammatorie.
- Solo 4 esiti su 100 sul metabolismo glicidico valutati negli RCT mostra un effetto benefico con vitamina D.
- I 4 RCT con ≥ 100 partecipanti, ≥ 1 anno di durata e $25\text{OHD} \geq 30$ ng/ml hanno fornito risultati nulli.
- Non vi è stata riduzione dell'Hb glicata, neppure negli RCT più lunghi, o con dosi di ~ 4.000 UI al dì

Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease

JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H., Nancy R. Cook, Sc.D., I-Min Lee, M.B., B.S., Sc.D., William Christen, Sc.D., Shari S. Bassuk, Sc.D., Samia Mora, M.D., M.H.S., Heike Gibson, Ph.D., David Gordon, M.A.T., Trisha Copeland, M.S., R.D., Denise D'Agostino, B.S., Georgina Friedenber, M.P.H., Claire Ridge, M.P.H., Vadim Bubes, Ph.D., Edward L. Giovannucci, M.D., Sc.D., Walter C. Willett, M.D., Dr.P.H., and Julie E. Buring, Sc.D., for the VITAL Research Group*

Studio RCT fattoriale 2 per 2

P	25,871 partecipanti > 50a. M > 55a. F (5196 razza nera) 25OHD 30,8 ng/mL (12,7% < 20 ng/mL 32,2 % 20-30 ng/mL)
I	2.000 UI vit D3 per os 1 g/die acidi grassi omega 3 per os
C	Placebo / Placebo
O	Primario: diagnosi di cancro invasivo Primario: esito composito CV
T	5,3 anni

Neoplasia: Nessuna Differenza

Esito CV: Nessuna differenza

Vit 25OHD: incremento del 40% nei trattati

Ipercalcemia, urolitiasi no differenze

Tab. 1 – Metanalisi dei RCT su supplementi di vit. D ed esiti non scheletrici^{F1}, modif.

	RCT n.	n. partecip. (arrotond.)	Durata anni	Δ suppl. vit. D vs controllo	RCT con Δ signif. a favore vit. D
Malattie CV	4	41.000	1-5	RR 0,99 (0,89-1,09)	0
Infarto miocardico	6	40.000	1-7	RR 1,02 (0,93-1,13)	0
Ictus	6	40.000	1-7	RR 1,05 (0,88-1,25)	0
Mortalità CV	7	42.000	1-7	RR 1,02 (0,91-1,13)	0
Ca. mammario	1	36.000	7	esiti con miglior. signif.	0
Tumori benigni seno	1	36.000	7	esiti con miglior. signif.	0
Ca. colonretto	2	39.000	5-7	esiti con miglior. signif.	0
Ca. cute non melan.	1	36.000	7	esiti con miglior. signif.	0
Incid. tutti i tumori	3	40.000	4-22	esiti con miglior. signif.	0
Mortalità cancro	3	39.000	1-7	RR 0,89 (0,78-1,02)	0
Mortalità totale	30	62.000	1-7	RR 0,96 (0,93-1,00)	0
Mortalità totale	50	94.000	1-7	RR 0,95 (0,92-0,99)	0
Mortalità totale	8	70.500	3	RR 0,93 (0,88-0,99)	0
Equilibrio	3	413	<1-2	ES* -0,20 (-0,39-0,01)	0
Test up and go	3	550	<1-2	ES -0,19 (-0,35-0,02)	0
Forza gamba prox.	11	1.250	fino 5 anni	ES 0,11 (-0,01-0,22)	0
Forza stretta mano	7	3.650	fino 5 anni	ES -0,02 (-0,15-0,11)	0

* ES=effect size, entità della forza di un fenomeno. Per convenzione: un ES 0,2 è piccolo, 0,5 medio, 0,8 grande. **Nella funzione fisica l'ES di supplementi vit. D è modesto e tende a sfavore.**

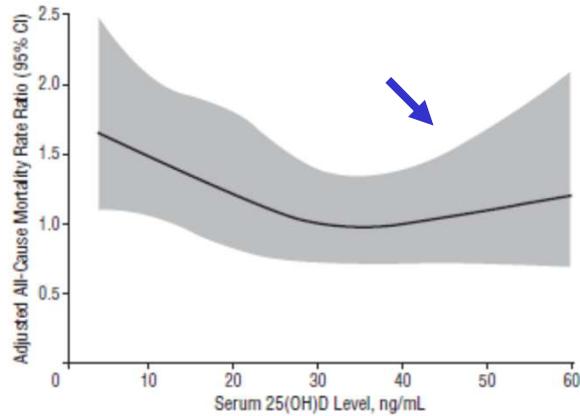
Un'ipotesi per interpretare le discrepanze tra i risultati riscontrati

L'associazione di ipovitaminosi D con un gran numero di patologie, insieme all'assenza di effetto dei supplementi su incidenza, gravità e decorso delle malattie, suggerisce un'altra plausibile spiegazione:

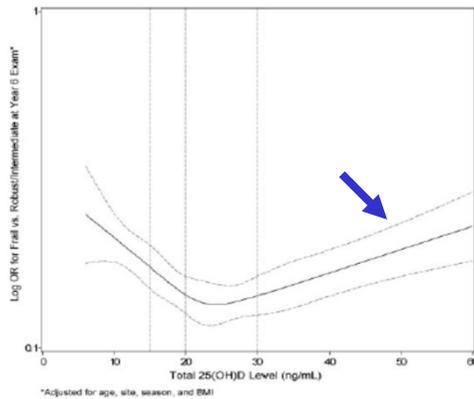
bassi livelli di 25OHD non sarebbero causa, ma conseguenza della malattia

Sarebbero dunque un marker biologico di cattiva salute.

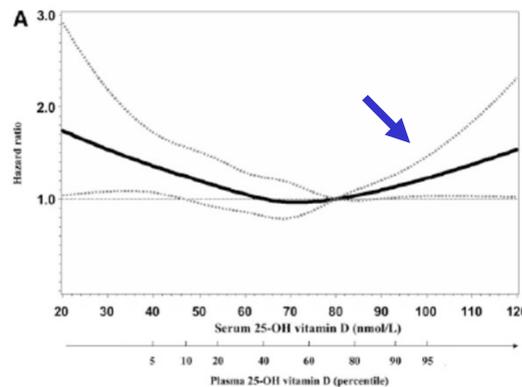
Attenzione: la vitamina D non è una caramella...



Michal L. Melamed, MD, MHS; Erin D. Michos, MD, MHS; Wendy Post, MD, MS; Brad Astor, PhD
25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Mortality in the General Population
 ARCH INTERN MED/VOL 168 (NO. 15), AUG 11/25, 2008



Study of Osteoporotic Fractures Research Group
Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels and Frailty Status in Older Women
 J Clin Endocrinol Metab, December 2010, 95(12):5266–5273



Karl Michaëlsson, John A Baron, Greta Snellman, Rolf Gedeberg, Liisa Byberg, Johan Sundström, Lars Berglund, Johan Årnlöv, Per Hellman, Rune Blomhoff, Alicja Wolk, Hans Garmo, Lars Holmberg, and Håkan Melhus
Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study¹⁻³
 Am J Clin Nutr 2010;92:841–8.

Danni legati alla terapia con Vit.D

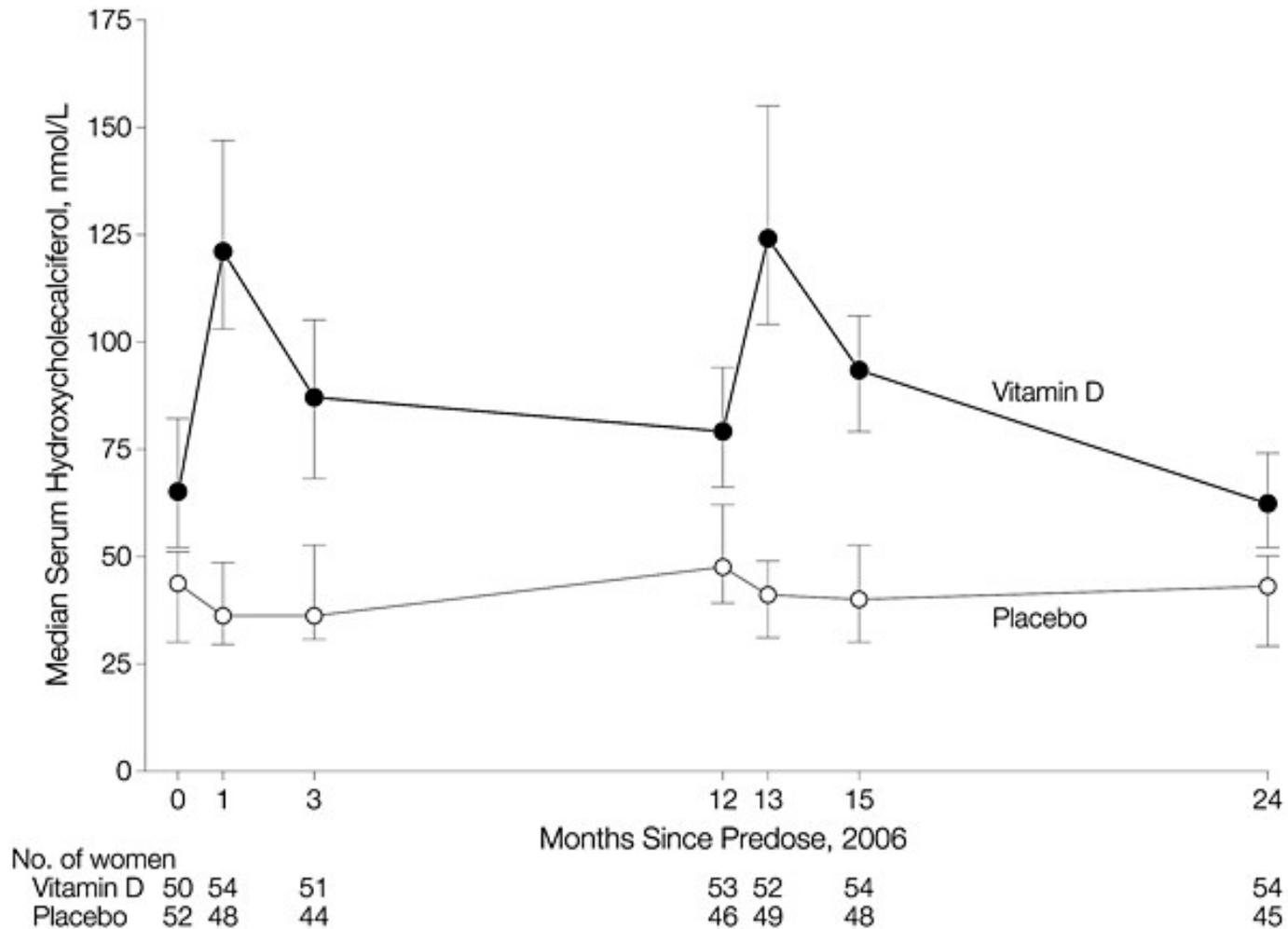
- La somministrazione di vit.D può indurre ipercalcemia, ipercalciuria e litiasi urinaria soprattutto se si associano supplementi di calcio
Il dato è più evidente se si utilizzano vitamina D2, alfacalcidolo e calcitriolo
- Livelli di 25 OH D > 50 ng/mL sono collegati a:
 - incremento della mortalità
 - incremento del rischio di fratture
 - incremento del rischio di cancro di pancreas e prostata

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

A Randomized Controlled Trial

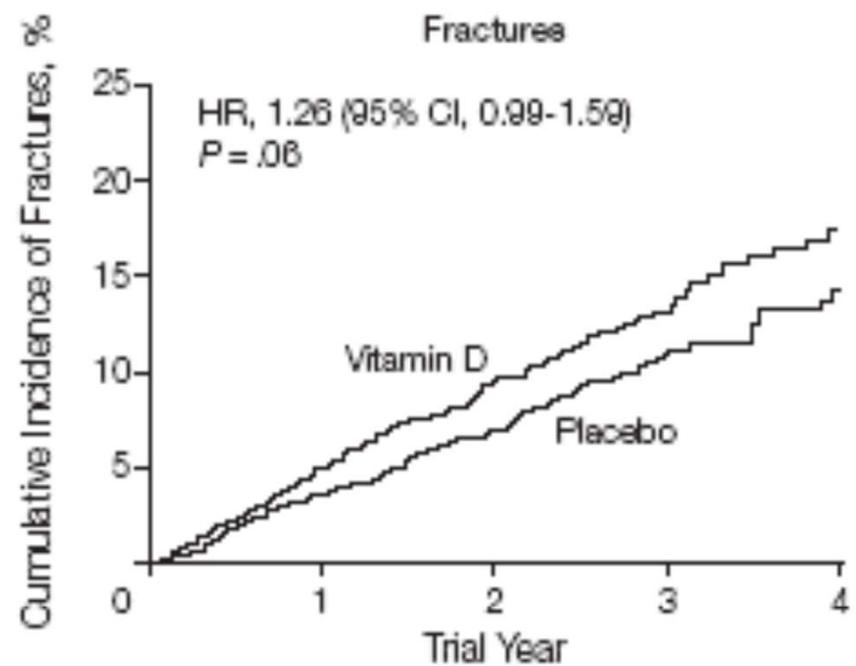
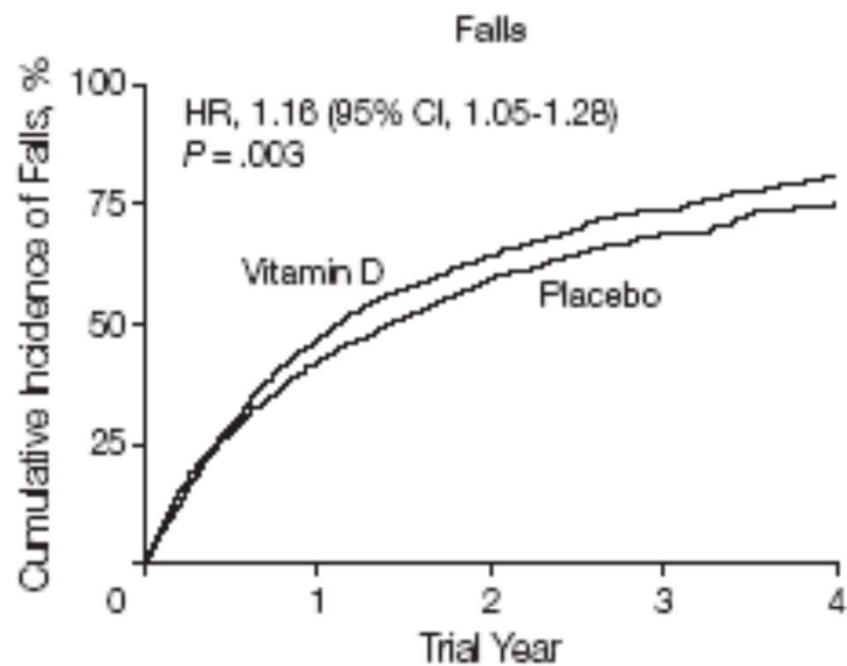
P	2256 donne non selezionate età minima 70 anni
I	500.000 UI vit D3 per os all'inizio dell'inverno per 2 anni consecutivi
C	placebo
O	Fratture, cadute
T	2 anni

Livelli di vitamina D, nei 3 mesi dopo la dose: Non sono a livelli «tossici» ma non andiamo proprio bene



Le Cadute sono significativamente più frequenti nel gruppo trattato con vitamina D

Figure 2. Kaplan-Meier Plots of Cumulative Incidence of Time to First Fracture and First Fall



No. of women										
Vitamin D	1131	588	382	77	22	1131	1048	963	236	108
Placebo	1125	635	429	87	33	1125	1050	985	253	115

This analysis censors data after first fall or fracture. Time to first fracture and fall was analyzed using Cox proportional hazards models. CI indicates confidence intervals; HR, hazard ratio.

Cadute e fratture nei 3 mesi dopo la dose

Table 4. Temporal Pattern of Risk in Falls and Fracture 0 to 3 Months and 4 to 12 Months After Treatment

	Incidence Rate Ratio for Vitamin D Group, Estimate (95% Confidence Interval) ^a	P Value
Time after treatment, mo		
Falls		
Within 3	1.31 (1.12-1.54)	.001
After 3	1.13 (0.99-1.29)	.08
Fracture		
Within 3	1.53 (0.95-2.46)	.08
After 3	1.18 (0.91-1.54)	.21

^aThe incidence rate ratio refers to the risk ratio of the vitamin D group compared with the placebo group. The rate ratio within 3 months after treatment is significantly different from the rate ratio of the remaining 9 months after treatment for falls ($P = .02$) but not for fracture ($P = .36$).

Ma non dimentichiamo che...

Anche un precedente RCT (*Smith H, 2007*) su quasi 9.500 donne e uomini ≥ 75 anni aveva mostrato un aumento di fratture con un'iniezione annuale di 300.000 UI di vit. D2.

Nelle donne trattate si era osservato un aumento di fratture non vertebrali (HR 1,21), di anca/femore (HR 1,80), che diventava HR 1,59 includendo anche quelle di polso e avambraccio.

La stessa supplementazione complessiva di 300.000 UI annuali, frazionate però in 3 iniezioni da 100.000 UI ogni 4 mesi, aveva ridotto del 22% le fratture, e del 33% quelle d'anca su 2700 persone, in un precedente RCT (*Trivedi D, 2003*).

Pazienti con valori molto bassi

In persone con valori di partenza molto bassi (25OHD \leq 10 ng/mL) molti clinici suggeriscono dosi iniziali «di attacco» seguite da dosi di mantenimento; anche le schede tecniche recepiscono questa modalità terapeutica

SIOMMMS 2011

Valore basale di 25(OH)D	Dose terapeutica cumulativa di vitamina D	Dose giornaliera di mantenimento
<10 ng/ml o 25 nmol/l	1.000.000	2.000
10-20 ng/ml o 25- 50 nmol/l	600.000	1.000
20-30 ng/ml o 50-75 nmol/l	300.000	800

SIOMMMS 2016

<10 ng/mL or 25 nmol/L	600,000	2000
10-20 ng/mL or 25-50 nmol/L	400,000	1000
20-30 ng/mL or 50-75 nmol/L	100,000	800

Suggeriamo i seguenti programmi per l'integrazione di vitamina D.

- Carezza e insufficienza: 50.000 UI una volta alla settimana per 8 settimane; in alternativa, una dose giornaliera di 5000 IU per 8 settimane;
- Mantenimento della sufficienza: 50.000 IU due volte al mese; in alternativa, una dose giornaliera di 2000 UI.

Suggeriamo un approccio personalizzato per la somministrazione di vitamina D, che implica l'opinione del paziente sul programma (giornaliero, settimanale o mensile) che può offrire la migliore aderenza.

...questione di metodo...

Somministrare Vitamina D quando $< 10-12$ ng/mL

- Quale beneficio clinico è ipotizzabile per un rapida normalizzazione dei livelli di vitamina D ?
- Abbiamo studi specifici mirati su pazienti sintomatici con vit D < 10 ng/mL ?
- Viene confrontato l'effetto del trattamento intensivo con un trattamento a dosi standard ?
- Si tratta di studi di «buona qualità»?

Pazienti con valori molto bassi

La necessità di una correzione rapida del deficit vitaminico più spesso asintomatica non è sostenuta da evidenze solide, ma solo da basi teoriche, da case report e studi di qualità non elevata.

Uno studio su pazienti operate dopo frattura di femore non ha mostrato esiti differenti tra la somministrazione di 1000 UI al giorno con o senza bolo iniziale di 50.000 o 100.000 UI di Vit. D3.

Le raccomandazioni contenute in documenti di consenso a favore del rapido ripristino dei livelli di vitamina D in soggetti fortemente carenti non sono sostenute da prove di efficacia.

Se il deficit è sintomatico ?

Nella maggior parte dei casi il difetto di vitamina D è asintomatico, ma esistono persone «sintomatiche» con ipovitaminosi severa ($< 10 \text{ ng/mL}$)

- Si può prendere in considerazione l'uso di 25OHD (calcidiolo o calcifediolo), per il suo più rapido effetto di ripristino sui livelli circolanti, benché non siano disponibili prove dirette sulla sua efficacia antifratturativa ne' dati ampi sulla variabilità della risposta individuale (incrementi del 25OHD sierico) alla sua somministrazione orale.

Serve davvero iniziare con alte dosi nei Pazienti con valori molto bassi ??

La somministrazione orale giornaliera di Vit.D3 è in grado di incrementare il livello di 25OHD di 1 ng/mL per ogni 100 UI somministrati nell'arco di 2 mesi.

In soggetti di peso normale, basterebbe quindi somministrare 2000 UI al giorno per riportare alla norma (> 20 ng/mL) in 2-4 mesi anche condizioni di carenza importante.