

Sintesi delle nuove raccomandazioni 2022 della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) per la gestione della carenza di vitamina D

INTRODUZIONE

Alla luce di nuove evidenze scientifiche la Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) ha sentito la necessità di rivedere e aggiornare le sue precedenti raccomandazioni del 2011 circa la definizione, la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D negli adulti, utilizzando un approccio con il sistema GRADE/PICO 1. Negli ultimi anni le prescrizioni di determinazioni sieriche di 25(OH)D e l'utilizzo di supplementi di vitamina D sono state in costante aumento. Nel 2019 AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) con la nota 96 ne ha regolamentato la rimborsabilità nel tentativo di arginare il consumo e i costi, senza però una base di appropriatezza (2,3). È stata istituita una task force multidisciplinare per fornire linee guida cliniche con i seguenti obiettivi principali: a) rendere appropriata la gestione della carenza della vitamina D, migliorando e standardizzando la "pratica clinica"; b) offrire al paziente le indicazioni per le cure più appropriate, da seguire uniformemente a livello nazionale; c) garantire un riferimento basato su prove di evidenza per istituzioni, agenzie nazionali e regionali. Sono stati affrontati diversi punti chiave, alcuni dei quali suggeriscono un netto cambiamento del comportamento nella pratica clinica, tra cui una nuova definizione dello stato della vitamina D con valori di carenza e valori ottimali diversificati in base alla popolazione coinvolta (4). Per gli aspetti metodologici legati alla ricerca delle evidenze, la stesura dei livelli di evidenza e le raccomandazioni si rinvia alla pubblicazione originale (4).

QUESITO 1. DEFINIZIONE DELLO STATO VITAMINICO D: QUALI I VALORI CARENZIALI E QUALI QUELLI OTTIMALI?

I livelli sierici di 25(OH)D variano ampiamente nei diversi periodi di vita, in base alla stagione, alla latitudine, al grado di esposizione alla luce solare, al fototipo e all'indice di massa corporea (IMC). Inoltre, bisogna considerare sempre anche l'elevata variabilità legata al dosaggio in immuno-chemiluminiscenza che oscilla tra il 10-20% intra-dosaggio e inter laboratorio. Mentre vi è accordo unanime sul fatto che valori di 25(OH)D < 10 ng/mL sono una condizione di grave carenza e che se protratti nel tempo portano a rachitismo e osteomalacia, un consenso per quello che può essere considerato un valore di "normalità" non esiste. SIOMMMS suggerisce un livello "ottimale" o "desiderabile" definito come il valore che si è dimostrato efficace nella prevenzione o nella correzione di una patologia scheletrica come la fragilità. Si distingue, inoltre, la raccomandazione per la popolazione generale da quella a rischio di ipovitaminosi D o che necessita di terapia con farmaci antifratturativi. Per la popolazione generale c'è consenso sull'associazione tra valori sierici di 25(OH)D < 20 ng/mL e aumento del rischio di frattura (5). Recenti meta-analisi hanno rivelato che per valori < 20 ng/mL (50 nmol/L)* c'è un aumento del 40% del rischio di frattura femorale per ogni deviazione standard di decremento di 25(OH)D e che per valori oltre i 20 ng/mL la supplementazione non comporta un ulteriore beneficio (6). Pertanto, nella popolazione generale si definisce: "deficiente" un livello di 25(OH) < 10 ng/mL; "insufficiente" se < 20 ng/mL e "ottimale" se compreso tra 20-50 ng/mL (4) (Tab. I. A). Al contrario, nei pazienti con osteoporosi, specialmente se trattati con farmaci per l'osteoporosi, così come nei soggetti a rischio di ipovitaminosi D (indicati in Tab. II), si indica un valore "ottimale" di almeno 30 ng/mL. Questo valore si associa a una riduzione significativa del rischio di fratture femorali in donne istituzionalizzate e una risposta 4,5 volte migliore nei soggetti trattati con bisfosfonati (7) (Tab. I. B).

* Da ng/mL a nmol/L: ng/mL x 2,5.

QUESITO 2. CHI SONO I SOGGETTI A RISCHIO DI IPOVITAMINOSI D?

Vi è una serie di condizioni cliniche e stili di vita che espone a un rischio molto più elevato di ipovitaminosi D rispetto alla popolazione generale. Queste condizioni sono elencate nella Tabella II. La SIOMMMS ha aggiornato l'elenco rispetto alle classiche condizioni di rischio riportate nelle altre linee guida internazionali inserendo i soggetti con dieta vegana, quelli con anoressia nervosa, con neoplasia in particolare di mammella, prostata e colon, e i soggetti diabetici (4). Le categorie di soggetti compresi in questa lista dovranno avere come valore "ottimale" un livello di 25(OH)D di almeno 30 ng/mL.

QUESITO 3. È OPPORTUNO DOSARE LA 25(OH)D NELLA POPOLAZIONE GENERALE?

Il dosaggio nel siero dei livelli di 25(OH)D è aumentato drasticamente a livello mondiale nell'ultimo decennio. Questo ha chiaramente aumentato in maniera non appropriata la spesa sanitaria. Attualmente non vi alcuna evidenza dell'utilità di uno screening "universale" dei livelli di vitamina D e nemmeno che questo sia utile per garantire un maggior successo della sua supplementazione (8,9). Pertanto, in questa fase, in accordo con la maggioranza delle linee guida in questo campo, si raccomanda di non eseguire uno screening estensivo dei livelli di 25(OH)D nella popolazione generale, poiché non vi è ancora alcuna prova che questo rappresenti un qualche vantaggio (4).

QUESITO 4. È OPPORTUNO UN DOSAGGIO DEI LIVELLI DI 25(OH) D NELLA POPOLAZIONE A RISCHIO PER IPOVITAMINOSI O IN CHI DEVE INIZIARE UNA TERAPIA CON FARMACI PER L'OSTEOPOROSI?

Sebbene la maggioranza delle linee guida indichi la misurazione dei livelli sierici 25(OH)D nei soggetti definiti a rischio di ipovitaminosi D come altamente raccomandabile, non vi è nessuna prova diretta a sostegno di questa raccomandazione (4). Inoltre, non esistono evidenze che la valutazione basale del livello di 25(OH)D sia un predittore del rischio di tossicità durante l'integrazione o che serva per stabilire la posologia di vitamina D da somministrare (10). Allo stesso tempo, molti studi hanno dimostrato che l'integrazione con dosi elevate di vitamina D è sicura anche in soggetti con 25(OH)D > 20 ng/ mL . Si suggerisce quindi di non misurare indiscriminatamente i livelli di 25(OH)D in pazienti con condizioni/patologie a rischio di ipovitaminosi D. Si suggerisce, inoltre, di non misurare i livelli basali di 25(OH)D di routine in pazienti candidati per il trattamento farmacologico per la fragilità scheletrica, in quanto mandatoria a prescindere dai valori basali. Semmai sarà utile la verifica del raggiungimento dei livelli "ottimali" 25(OH) D dopo aver iniziato la supplementazione (4).

QUESITO 5. COME SUPPLEMENTARE LA VITAMINA D?

Non esiste una singola dose fissa di integrazione per tutti i soggetti che ne necessitano. Si consiglia una dose di integrazione per via orale di colecalciferolo tra 800 UI e 2000 UI/die (11). Si suggerisce uno schema di supplementazione che potrà essere quotidiano, settimanale o mensile, adeguando la dose da somministrare all'intervallo temporale della schedula adottata. Si consiglia di non usare dosi refratte oltre i 30 giorni. Non andrebbe superata la dose in bolo in un giorno di 100.000 UI di colecalciferolo. In soggetti obesi la posologia del colecalciferolo dovrebbe essere aumentata di circa il 30% rispetto alla dose utilizzata in individui con IMC normale. Un adeguato apporto di calcio (800-1000 mg/die) con la dieta o con supplementi deve essere sempre garantito. In pazienti che necessitano di una rapida normalizzazione dei livelli di vitamina D (osteomalacia sintomatica o in chi deve iniziare acido zoledronico o denosumab) si consiglia l'uso di una dose iniziale di carico seguita da dose di mantenimento. Come dose di carico, si consiglia colecalciferolo 3.000-10.000 UI/die (media 5000 UI/ die) per 1-2 mesi, o colecalciferolo in una singola dose da 60.000 a 150.000 UI seguita dalla dose di mantenimento (2000 UI/die) (4,12). In alternativa si potrà considerare l'utilizzo del calcifediolo 20-40 mcg/ die (4-8 gtt/die) per 20-30 giorni, prima di passare alla dose di mantenimento con colecalciferolo.

QUESITO 6. LA POPOLAZIONE GENERALE ANDREBBE SUPPLEMENTATA?

Il razionale per una potenziale integrazione con colecalciferolo di tutti i soggetti si basa sul considerare “carenti” i soggetti con valori < 30 ng/mL, su potenziali effetti extrascheletrici, sul profilo di sicurezza e i bassi costi. Tuttavia, attualmente in base alle recenti evidenze non è possibile trarre conclusioni sufficienti per un vantaggio nella supplementazione della popolazione generale (in soggetti esclusi dalla Tab. II) (13). Per cui si raccomanda di non supplementare la popolazione generale non a rischio di ipovitaminosi.

QUESITO 7. I SOGGETTI CON INSUFFICIENZA RENALE VANNO SUPPLEMENTATI CON VITAMINA D E COME?

Nell'insufficienza renale ridotti livelli di 25(OH)D limita la disponibilità del substrato per l'idrossilazione renale a calcitriolo, aggravando così gli effetti della ridotta capacità di idrossilazione a 1,25(OH)2D. Ciò determina un iperparatiroidismo secondario. L'Integrazione con vitamina D è in grado di normalizzare i livelli di 25(OH)D, ridurre i livelli di PTH e migliorare la mineralizzazione ossea nell'insufficienza renale. Per la supplementazione si suggerisce di adottare le stesse indicazioni suggerite per la popolazione generale (14). Si raccomanda di utilizzare il colecalciferolo, mentre per il calcifediolo le evidenze sono limitate. (14). Si raccomanda di limitare l'uso di composti attivi della vitamina D (calcitriolo o analoghi sintetici) ai soggetti in dialisi o in fase G4- G5 con iperparatiroidismo grave e progressivo (14).

QUESITO 8. COME SUPPLEMENTARE SOGGETTI CON INSUFFICIENZA EPATICA O IN TERAPIA CON FARMACI CHE INTERFERISCONO CON IL METABOLISMO EPATICO DELLA VITAMINA D?

Ridotti livelli di 25(OH)D sono comuni in pazienti con malattie epatiche croniche non solo per un deficit di 25-idrossilazione o un aumento del catabolismo del calcifediolo, ma per altri molteplici meccanismi, tra cui malnutrizione, ridotta esposizione al sole, malassorbimento, sintesi ridotta della D-Binding Protein (4).L'importanza della riduzione della 25-idrossilazione sembra limitata agli stadi più avanzati di insufficienza epatica (15). L'integrazione con vitamina D è inoltre necessaria in caso di molti farmaci che interagiscono con il metabolismo epatico della vitamina D, come gli antiepilettici (carbamazepina, fenobarbital, dintoina), ma anche i glucocorticoidi, agenti anti-neoplastici, antiretrovirali, antibiotici anti-tubercolari. Si consiglia l'integrazione con almeno 2000 UI/die di colecalciferolo in pazienti con grave insufficienza epatica o in caso di terapie croniche che interferiscono con il metabolismo epatico della vitamina D. L'uso del calcifediolo è una possibile alternativa anche se le evidenze di un vantaggio sono limitate (4).

QUESITO 9. QUAL È IL PROFILO DI SICUREZZA E IL LIVELLO DI TOSSICITÀ?

Le “classiche” manifestazioni di intossicazione da vitamina D, come l'ipercalcemia e l'ipercalciuria, sono da considerarsi eccezionali con la somministrazione di colecalciferolo e possono verificarsi solo in caso di livelli di 25(OH)D intorno o superiori a 150-200 ng/mL (16). La tossicità può verificarsi più frequentemente, anche con i dosaggi raccomandati, con calcitriolo o alfa-calcidiolo (come da RCP).Tra gli effetti di tossicità “non-classici” è stato riportato da alcuni studi il rischio di caduta. I dati sono contraddittori e limitati a dosi elevate in bolo e in soggetti istituzionalizzati anche se in quelli carenti di vitamina D l'effetto di una normalizzazione (a 30 ng/mL) sembra essere protettivo sulle cadute (17).

CONCLUSIONI

Queste raccomandazioni sul management del deficit di vitamina D in Italia sono fondate sulla base scientifica più solida al momento, utilizzando una metodica rigorosa e indirizzate principalmente ai medici per affrontare con appropriatezza basata sull'evidenza questo problema molto diffuso, offrendo un miglioramento dello standard di approccio al problema (Tab. III). Alcune raccomandazioni sono in linea con altre linee guida ma alcuni punti offrono un nuovo approccio, come la personalizzazione dei livelli ottimali. Le raccomandazioni si concentrano sugli effetti scheletrici della vitamina D in popolazioni a rischio. Non sono

stati deliberatamente affrontati gli effetti extra-scheletrici, mentre si conferma per ora l'assenza di un evidente beneficio nella supplementazione della popolazione sana.

TABELLA I.

A. Definizione dello stato della vitamina D nelle popolazione generale sana		
Carenza	Insufficienza	Ottimale
< 10 ng/mL	20 ng/mL	Tra 20 e 50 ng/mL
B. Definizione dello stato della vitamina D nelle popolazione a rischio per bassa vitamina D oppure che necessita terapia per osteoporosi		
Carenza	Insufficienza	Ottimale
< 10 ng/mL	< 30 ng/mL	Tra 30 e 50 ng/mL

I valori limite segnalati devono essere considerati con un margine di variabilità di $\pm 10\%$, considerando l'analisi variabilità del dosaggio 25(OH)D. Inoltre, a causa della variabilità stagionale dei livelli di 25(OH)D, è indicativo il valore determinato alla fine dell'inverno/inizio primavera.

TABELLA II. Popolazione/condizione a rischio di ipovitaminosi D.

- Anziani (≥ 75 anni)
- Soggetti istituzionalizzati o condizioni associate a un'esposizione solare inadeguata
- Obesità
- Gravidanza e allattamento
- Malattie metaboliche delle ossa e altri disturbi dello scheletro
- Dieta vegana
- Anoressia nervosa
- Insufficienza renale cronica
- Cancro (in particolare mammella, prostata e colon)
- Diabete mellito di tipo 2
- Malassorbimento intestinale e chirurgia bariatrica
- Farmaci che interferiscono con l'assorbimento o il metabolismo epatico della vitamina D (antiepilettici, glucocorticoidi, AIDS antivirale, agenti antimicotici, colestiramina)
- Fibrosi cistica

TABELLA III. Sinossi delle raccomandazioni, grado di evidenza e forza di raccomandazione.

Quesito e Raccomandazione	Livello di evidenza
<p>1. La valutazione biochimica dei livelli sierici 25(OH)D dovrebbe essere eseguita nella popolazione generale? Si raccomanda di non eseguire la misura 25(OH)D nella popolazione generale</p>	⊕
<p>2 .Dovrebbe essere fatta una determinazione dei livelli sierici 25(OH)D nella popolazione a rischio di ipovitaminosi D? Si suggerisce di non misurare indiscriminatamente i livelli di 25(OH)D in pazienti con condizioni/patologie a rischio di ipovitaminosi D</p> <p>Si raccomanda di misurare i livelli di 25(OH)D solo quando è ritenuto necessario per la gestione clinica del paziente (quando si sospetta osteomalacia)</p>	<p>⊕⊕</p> <p>⊕⊕</p>
<p>3. Dovrebbe essere fatta una determinazione dei livelli sierici 25(OH)D nelle categorie specifiche di soggetti/pazienti a rischio (Tab. II)? Si suggerisce di non valutare di routine i livelli di base di 25(OH)D in pazienti candidati per il trattamento farmacologico per osteoporosi o altri disturbi metabolici delle ossa (che sono obbligatoriamente associati a supplementazione di vitamina D), a meno che non si sospetti l'osteomalacia</p>	⊕⊕
<p>4. Come dovrebbe essere integrata la vitamina D in soggetti con ipovitaminosi D o candidati a trattamento farmacologico con terapia per la fragilità scheletrica? Si suggerisce una dose di integrazione di colecalciferolo tra 800 UI/die e 2000 UI/die. Non esiste una singola dose fissa per tutti i soggetti da integrare</p> <p>Si suggerisce uno schema quotidiano, settimanale, mensile basato sulla dose somministrata. La dose massima singola giornaliera da somministrato non deve superare 100.000 UI. Un adeguato apporto di calcio (800-1000 mg/die) deve essere sempre garantito</p> <p>Si suggerisce l'uso di una dose iniziale di carico, seguita da dose di mantenimento in pazienti con osteomalacia sintomatica e/o valore sierico di 25(OH)D < 10 ng/mL o in pazienti che iniziano terapia con bisfosfonati per endovena o denosumab con 25(OH)D < 20 ng/mL</p> <p>Si suggerisce, come dose di carico, colecalciferolo 3000-10.000 UI/die (media 5000 UI/die) per 1-2 mesi, o colecalciferolo in una singola dose di 60.000 a 150.000 UI seguita dalla dose di mantenimento (2000 UI/die). In alternativa, si suggerisce calcifediolo 20-40 mcg/die (4-8 gtt/die) per 20-30 giorni, prima di passare alla dose di mantenimento*</p>	<p>⊕</p> <p>⊕</p> <p>⊕⊕⊕</p> <p>⊕⊕⊕</p>

<p>5. Nella popolazione generale va integrata la vitamina D? Si raccomanda di non somministrare integratori di vitamina D nella popolazione generale, dal momento che non vi è alcuna prova certa di costo-efficacia e benefici, sia sulla mortalità che sui risultati scheletrici ed extra-scheletrici</p>	<p>⊕⊕⊕</p>
<p>6. Come dovrebbe essere integrata la vitamina D in pazienti con funzionalità renale compromessa e in relazione al loro stadio di insufficienza renale? Si raccomanda nel paziente con CKD-MBD di correggere l'ipovitaminosi D con colecalciferolo, con le stesse modalità utilizzate nella popolazione generale con funzione renale normale</p> <p>Si raccomanda di limitare l'uso di composti attivi della vitamina D (calcitriolo o analoghi sintetici) a soggetti in dialisi o in stadio G4-G5 CKD con iperparatiroidismo grave e progressivo</p>	<p>⊕⊕⊕⊕</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p>
<p>7. Come dovrebbe essere integrata la vitamina D nei soggetti che soffrono di grave insufficienza epatica o sono in trattamento con terapie che interferiscono con il metabolismo epatico di vitamina D? Si suggerisce l'integrazione con almeno 2000 UI/die di colecalciferolo in pazienti con grave insufficienza epatica o in caso di terapie croniche che interferiscono con il metabolismo epatico della vitamina D. L'uso del calcifediolo è una possibile alternativa</p>	<p>⊕</p>

* La raccomandazione è limitata ad una normalizzazione più rapida dei livelli sierici di 25(OH)D

Livello di appropriatezza basata sull'evidenza: ⊕ molto bassa, ⊕ ⊕ bassa, ⊕⊕⊕ moderata, ⊕⊕⊕⊕ alta

Forza della Raccomandazione: si suggerisce di/di non...: positiva/negativa debole; si raccomanda di/di non...: positiva/negativa forte.

BIBLIOGRAFIA

1. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS)]. Reumatismo 2011, 63, 129–147.
2. Nota 96. Available online: <https://aifa.gov.it> (accessed on 14 May 2022).
3. Esposti LD, Perrone V, Sella S, et al. The Potential Impact of Inducing a Restriction in Reimbursement Criteria on Vitamin D Supplementation in Osteoporotic Patients with or without Fractures. Nutrients. 2022 Apr 29;14(9):1877. doi: 10.3390/nu14091877.
4. Bertoldo F, Cianferotti L, Di Monaco M, et al. Definition, Assessment, and Management of Vitamin D Inadequacy: Suggestions, Recommendations, and Warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). Nutrients. 2022 Oct 6;14(19):4148. doi: 10.3390/nu14194148.

5. Holvik K, Ahmed LA, Forsmo S, et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict hip fracture in the elderly: A NOREPOS study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013,98, 3341–3350.
6. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018, 319, 1600–1612.
7. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005, 293, 2257–2264.
8. Minisola S, Colangelo L, Cipriani C, et al. Screening for hypovitaminosis D: Cost-effective or not? *Eur. J. Endocrinol.* 2019, 180, D1–D7.
9. Kahwati LC, LeBlanc E, Weber, RP, et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2021, 1443-1463.
10. Medical Advisory Secretariat. Clinical utility of vitamin d testing: An evidence-based analysis. *Ont. Health Technol. Assess. Ser.* 2010, 10, 1–93.
11. Minisola S, Pepe J, Donato P, et al. Replenishment of vitamin D status: Theoretical and practical considerations. *Hormones* 2019, 18, 3–5.
12. van Groningen L, Opdenoort S, van Sorge A, et al. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Eur. J. Endocrinol.* 2010, 162, 805–811.
13. Beveridge LA, Khan F, Struthers AD, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Markers of Vascular Function: A Systematic Review and Individual Participant Meta-Analysis. *J. Am. Heart Assoc.* 2018, 7, e008273.
14. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update. *Ann. Intern. Med.* 2018, 168, 422–430.
15. Bjelakovic M, Nikolova D, Bjelakovic G, et al. Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021, 8, CD011564.
16. Rejnmark L, Avenell A, Masud T, et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: Patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97, 2670–2681.
17. 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.