

Ipovitaminosi D: Diagnosi e Trattamento nell'esperienza di un medico di medicina generale in formazione

Riassunto

La prevenzione e il trattamento del deficit di vitamina D ha spiccata rilevanza clinica nel ridurre l'incidenza di patologie osteo-metaboliche, quali l'osteomalacia-rachitismo e l'osteoporosi; inoltre la vitamina D esercita numerosi effetti pleiotropici grazie alla distribuzione ubiquitaria del suo recettore. Negli ultimi anni abbiamo assistito a un significativo incremento delle richieste del dosaggio della vitamina D in Medicina Generale, spesso indotte dallo specialista, e della prescrizione di preparati a base di vitamina D a scopo preventivo e terapeutico, malgrado non esistano linee guida autorevoli che aiutino a selezionare i soggetti a rischio. Abbiamo pertanto esplorato il comportamento prescrittivo di un gruppo di medici di medicina generale pugliesi, facenti parte di un gruppo audit e messo in evidenza importanti criticità di gestione.

Il deficit di vitamina D rappresenta oggi un problema di salute pubblica mondiale. Oltre il 50% della popolazione anziana europea e americana, comprendente sia uomini che donne, presenta una carenza o una insufficienza (Tab. I). Nonostante la latitudine del nostro paese, è stato riportato che la popolazione italiana è tra quelle con i più bassi livelli di vitamina D in Europa. L'inadeguata esposizione solare rappresenta la causa principale del deficit di vitamina D. Alle nostre latitudini la produzione di vitamina D legata all'esposizione solare è trascurabile nei mesi invernali; inoltre in Italia i cibi non vengono addizionati in vitamina D e di conseguenza la correzione del deficit è affidata alla supplementazione farmacologica. In Italia una carenza grave di vitamina D (< 12 ng/ml) è stata riscontrata nel 82% dei soggetti con più di settanta anni nei mesi invernali.

La massima espressione del deficit di vitamina D si osserva nella popolazione geriatrica, ma anche nei giovani adulti nei mesi invernali, ed è stata descritta in circa 1/3 delle donne in età pre-menopausale, specie se obese. La prevenzione e il trattamento del deficit di vitamina D ha spiccata rilevanza

Annaida D'Amelio

*Corso di formazione specifica in Medicina Generale,
Regione Puglia*

Parole chiave

**Colecalciferolo
Osteoporosi
Dosaggio del 25(OH)D**

Tabella I. Interpretazione dei livelli ematici di vitamina D.

Definizione	nmol/l	ng/l
Carenza	< 50	< 20
Insufficienza	50-75	20-30
Eccesso	> 250	> 100
Intossicazione	> 375	> 150

Indirizzo per la corrispondenza

ANNAIDA D'AMELIO
damelioannaida@gmail.com

Tabella II. Prevenzione della ipovitaminosi D nella popolazione generale.

Soggetti di età < 60 anni con normale esposizione (una vacanza marina all'anno, più di 20 min/die di vita all'aperto nel periodo estivo): non indicato richiedere dosaggio

Soggetti di età compresa tra 60 e 70 anni in assenza di normale esposizione solare: appare giustificato richiedere dosaggio o trattamento empirico con supplementazione 600-1000 UI/die

Soggetti di età > 70 anni: la carenza ha prevalenza vicino al 100%, non è indicato richiedere dosaggio, intraprendere trattamento empirico

za clinica nel ridurre l'incidenza di patologie osteo-metaboliche quali l'osteomalacia-rachitismo e l'osteoporosi, ma anche nel ridurre la severità clinica (Tab. II). La vitamina D è un micronutriente essenziale, le cui funzioni non si limitano alla regolazione dell'omeostasi scheletrica. Essa esercita numerosi effetti pleotropici grazie alla distribuzione ubiquitaria del suo recettore e ciò è confermato dal fatto che sono stati ampiamente documentati i benefici della sua somministrazione anche in numerose condizioni extra-scheletriche (malattie neoplastiche, autoimmuni e cardiovascolari).

Negli ultimi anni abbiamo assistito a un significativo incremento delle richieste del dosaggio della vitamina D in medicina generale, spesso indotte dallo specialista, e della prescrizione di preparati a base di vitamina D a scopo preventivo e terapeutico.

Sono queste prescrizioni sempre giustificate e appropriate in relazione alle evidenze scientifiche disponibili?

Per la verità, non sono disponibili linee guida autorevoli che ci aiutino a selezionare i soggetti a rischio, da sottoporre al dosaggio della vitamina D, ma solo alcune indicazioni di carattere generale, mentre i criteri per la terapia sono abbastanza ben codificati. Ci troviamo, quindi, di fronte a una "zona grigia" che ha suscitato il mio interesse al punto da farne l'oggetto della mia tesi di fine corso. Ho pensato, quindi, di allargare l'esperienza fatta nei periodi di attività tutoriale esplorando il comportamento prescrittivo di alcuni colleghi pugliesi, che fanno parte di un gruppo di audit, attraverso una interrogazione dei loro archivi.

L'estrazione è stata effettuata distribuendo via e-mail una query scritta in linguaggio sql per il software Millewin® di cui sono dotati i colleghi del gruppo.

Hanno inviato i dati estratti dalle loro archivi 14 medici di medicina generale per un totale numero di assistiti pari a 18.524. L'estrazione dei dati è stata finalizzata a rispondere alle seguenti domande:

Quanti pazienti sono trattati, a quanti viene richiesto il dosaggio?

Il grafico in Figura 1 rappresenta la prevalenza dei pazienti a cui è stato richiesto almeno una volta il dosaggio e quelli a cui

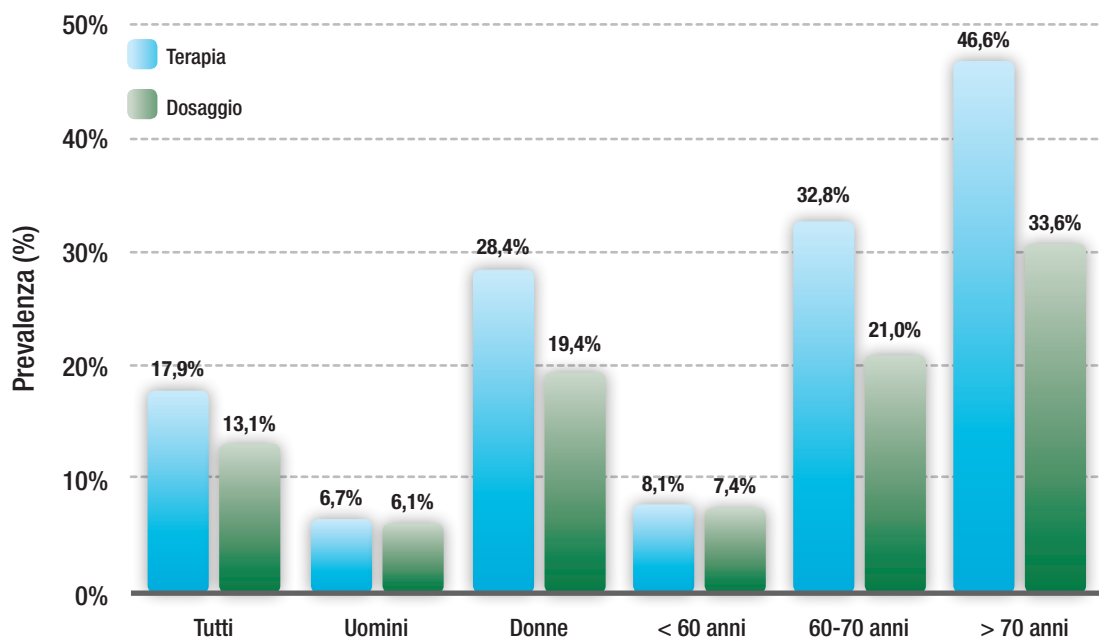


Figura 1.

Prevalenza della prescrizione del dosaggio e della terapia.

è stato prescritto un trattamento con vitamina D. La prescrizione della terapia vitaminica è notevolmente più frequente nelle donne (28,4%) rispetto agli uomini (6,3%) ed è fortemente influenzata dall'età: al di sopra dei 70 anni è stato trattato quasi il 50% degli assistiti. Anche la richiesta di dosaggio è più frequente nelle donne (19,4%) rispetto agli uomini 6,1%) e interessa il 30% dei pazienti ultrasettantenni.

La maggioranza dei pazienti trattati (89%) ha ricevuto una terapia a base di colecalciferolo.

I fattori più strettamente associati al trattamento sono risultati l'età, il sesso femminile, l'osteoporosi. Un esiguo numero di pazienti sono stati trattati con calcidiolo (3,5%) e calcitriolo (3,1%); i fattori associati alla terapia con questi farmaci sono, oltre a età e osteoporosi, rispettivamente la cirrosi epatica e l'insufficienza renale cronica.

Questi dati suggeriscono che l'attenzione dei colleghi si concentri maggiormente sulla popolazione femminile sia per quanto riguarda la ricerca di uno stato carenziale sia per la terapia. Probabilmente la popolazione femminile è considerata a maggior rischio per patologie osteometaboliche: l'osteoporosi è infatti il fattore più strettamente associato alla prescrizione di tutte le forme di vitamina D. Sembra evidente che l'orientamento sia quello di utilizzare la vitamina D come approccio terapeutico all'osteoporosi post-menopausale piuttosto che alla carenza di vitamina D in sé.

Dalla letteratura arrivano numerose conferme sul fatto che bassi livelli di vitamina D rappresentino una condizione di rischio per perdita di massa ossea e per fratture, specie se associati a deficit di ormoni sessuali. Il rischio di frattura non è un problema esclusivo della popolazione femminile. È stato più volte dimostrato che la somministrazione in soggetti anziani, di ambo i sessi, di dosi adeguate di vitamina D, in associazione a un buon introito di calcio si associa a una riduzione del rischio di frattura, specie di femore. È probabile che i risultati positivi siano dovuti anche a effetti extrascheletrici in particolare muscolari. Infatti, è stato ampiamente documentato un miglioramento dell'equilibrio, della forza muscolare e della mobilità funzionale e una riduzione del rischio di caduta in seguito al trattamento con vitamina D con notevoli risvolti positivi in termini socio-economici. In questa ottica sono state attuate campagne di prevenzione caratterizzate dalla somministrazione di un bolo annuale di 600.000 UI di colecalciferolo a tutta la popolazione anziana. L'utilizzo marginale dei metaboliti idrossilati (calcidiolo e calcitriolo) è conforme a quanto dettato dalle raccomandazioni. Infatti, solo negli stati più avanzati della insufficienza renale il meccanismo della idrossilazione è talmente compromesso da richiedere una terapia sostitutiva con calcitriolo. D'altra parte, proprio l'idrossilazione è il passaggio metabolico che limita il processo di attivazione della vitamina D e protegge dall'accumulo e dalla intossicazione per cui la somministrazione dei metaboliti attivi, in condizioni diverse dalla insufficienza renale grave, potrebbe essere irrazionale o, addirittura, pericolosa.

Quanti pazienti in trattamento non hanno mai effettuato un dosaggio della vitamina D?

Dei 3.312 pazienti sottoposti a trattamento con vitamina D, 1.523 (46%) non hanno mai avuto una prescrizione del dosaggio. Il trattamento con vitamina D senza preventivo dosaggio è considerato dalle linee guida appropriato nei soggetti più anziani, in particolare in quelli con età superiore a 70 anni, nei quali la prevalenza della carenza vitaminica è vicina al 100%. Nel nostro database l'età media dei soggetti trattati senza dosaggio (67,0 anni) non differiva significativamente dall'età media dei pazienti ai quali, invece, il dosaggio è stato richiesto (66,4 anni). In generale il dosaggio della vitamina D viene richiesto con maggiore frequenza proprio nella popolazione ultra-settantenne (Fig. 1).

Quali parametri demografici e clinici sono correlati al dosaggio della vitamina D?

È stata effettuata un'analisi multivariata per verificare quali caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti fossero correlate con la richiesta del dosaggio (Tab. III).

Sono risultati significativamente associati: l'età, il genere fem-

Tabella III. Condizioni cliniche che possono determinare una carenza di vitamina D.

Diminuita bio-disponibilità

- Fibrosi cistica
- Malattia celiaca
- Morbo di Whipple
- Morbo di Crohn
- Intervento di by-pass gastro-intestinale
- Farmaci che riducono l'assorbimento di grassi
- Obesità (sequestro della vitamina D nel tessuto adiposo)

Aumentato catabolismo / consumo

- Anticonvulsivi
- Glucocorticoidi
- Farmaci per il trattamento dell'AIDS o anti-rigetto
- Allattamento e gravidanza

Diminuita sintesi di 25(OH)D (somministrare anche calcidiolo)

- Grave insufficienza epatica

Perdite urinarie di 25(OH)D

- Sindrome nefrosica

Diminuita sintesi di 1,25(OH)2D (somministrare anche calcitriolo)

- Insufficienza renale cronica
- Iperfosforemia
- Deficit congeniti di 1-idrossilasi

minile, la diagnosi di osteoporosi, di celiachia, di insufficienza renale cronica, di cirrosi e il trattamento con vitamina D. Anche la variabile "medico" è risultata significativamente associata alla richiesta del dosaggio a testimonianza di un comportamento non omogeneo dei colleghi all'interno del gruppo.

Quale dose complessiva di colecalciferolo è stata prescritta nei pazienti risultati carenti?

In 366 pazienti era disponibile il risultato del dosaggio di vitamina D con valori inferiori a 20 ng/ml indicativi di uno stato carenziale (Tab. I). Per questi pazienti è stata valutata la dose cumulativa di vitamina D prescritta successivamente al dosaggio. Il grafico della Figura 2 riporta il numero di pazienti che hanno ricevuto dosaggi cumulativi crescenti di colecalciferolo nei primi 30, 180, 360 giorni dopo l'esito del dosaggio. Secondo le linee guida (Tab. IV), in caso di carenza, per conseguire valori sicuramente superiori a 30 ng/ml, si dovrebbe somministrare una dose cumulativa compresa tra 600.000 e 1.000.000 UI di colecalciferolo nell'arco di poche settimane a seconda dei livelli di 25(OH)D riscontrati. Dal grafico si evince chiaramente che, anche considerando la dose assunta nel primo anno di trattamento, solo una minoranza di pazienti riceve una dose cumulativa di vitamina di entità paragona-

bile. I colleghi tendono a sottodosare la terapia, nonostante il rischio di tossicità sia un evento molto raro. L'*Institute of Medicine* ha identificato in 4.000 UI/die la dose massima tollerata. Solo in pazienti affetti da malattie granulomatoze e iperparatiroidismo primitivo si raccomandano dosi più basse e controlli periodici dei livelli di 25(OH)D, in quanto, nelle suddette condizioni, si rileva una abnorme conversione substrato dipendente della 25(OH)D nel metabolita attivo 25(OH)2D. Inoltre nelle donne in gravidanza si sconsiglia l'utilizzo di dosi unitarie superiori alle 25.000 UI.

Dopo quanto tempo rispetto all'inizio della terapia è stato effettuato il primo dosaggio di controllo?

Infine, l'estrazione ha permesso di valutare sia la frequenza della richiesta di dosaggio che il tempo intercorso tra l'inizio della terapia con vitamina D e il primo controllo ematico. Le linee guida raccomandano un dosaggio ematico dopo almeno due anni dall'inizio della terapia. Abbiamo riscontrato che in circa il 60% dei pazienti in terapia con colecalciferolo il dosaggio ematico è stato richiesto dopo un periodo di tempo superiore a un anno.

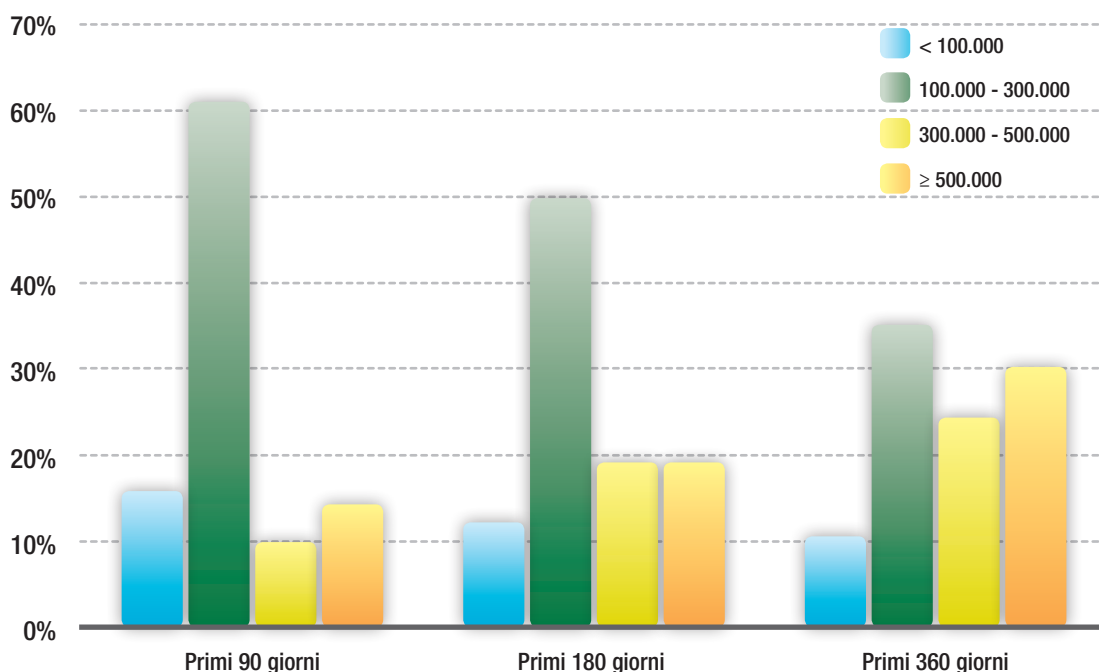


Figura 2.

Dose cumulativa somministrata in pazienti con carenza documentata.

Tabella IV. Stima della dose terapeutica e della dose di mantenimento in funzione del livello di vitamina D.

Valore basale	Dose terapeutica cumulativa (UI)	Dose giornaliera di mantenimento (UI)
< 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

Considerazioni conclusive

I risultati di questa piccola ricerca, anche per l'esiguo numero di medici coinvolti, non sono certamente generalizzabili e non hanno la pretesa di rappresentare il comportamento prescrittivo di tutti i medici di medicina generale italiani. Tuttavia essi trovano puntuale corrispondenza in quanto da me riscontrato empiricamente durante i periodi di attività tutoriale in medicina generale svolti nell'ambito del corso di formazione.

La principale criticità è rappresentata dal fatto che la diagnosi e la terapia dell'ipovitaminosi D sono prevalentemente considerate come una componente del trattamento della osteoporosi post-menopausale. Ciò conduce a una sostanziale sottostima del problema nei soggetti di sesso maschile e di età avanzata che potrebbero notevolmente avvantaggiarsi di una supplementazione con vitamina D.

La richiesta del dosaggio della vitamina D è maggiormente frequente nei pazienti di età più avanzata e in particolare nella fascia di età oltre i 70 anni nella quale, secondo le linee guida, potrebbe essere evitata.

Infine, sembra esserci una sostanziale uniformità nei regimi terapeutici effettuati con dosaggi medio-bassi anche nei pazienti nei quali, essendo documentato uno stato carenziale, sarebbe necessaria una dose di attacco e, solo successivamente, una dose di mantenimento. Ne deriva la tendenza alla persistenza dello stato carenziale che probabilmente è alla base del fenomeno per cui, in una significativa percentuale di pazienti trattati, i controlli dei livelli plasmatici della vitamina D sono effettuati più precocemente e più frequentemente di quanto consigliato dai documenti di indirizzo.

Sarebbe, a mio avviso, interessante poter estendere l'analisi dei comportamenti prescrittivi a un numero più elevato di medici di medicina generale e utile intraprendere iniziative per conseguire un consenso più puntuale sulla gestione dell'ipovitaminosi D

al fine di uniformare e migliorare la gestione di questo importante problema di salute.

Ringraziamenti

Ringrazio i colleghi che mi hanno fornito i dati estratti dalle cartelle cliniche: Mauro Alba, Claudio Barbato, Vincenzo Bini, Stanislao Caputo, Gaetano D'Ambrosio, Antonio De Bari, Mario Domenico Dell'Orco, Vito De Robertis, Fernando De Vitis, Lallo Madami, Paolo Mangione, Domenico Pasculli, Giovanni Poretti, Fiorenza Tota.

Bibliografia di riferimento

- Adami S, Bertoldo F, Braga V, et al. *25-hydroxy vitamin D levels in healthy premenopausal woman: association with bone turnover markers and bone mineral density*. Bone 2009;45:423-6.
- Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al.; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo*. Reumatismo 2011;63:129-47.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. *A pooled analysis of vitamin D requirement for fracture prevention*. N Engl J Med 2012;367:40-9.
- Holick MF. *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med 2007;357:266-81.
- Jones G. *Why dialysis patients need combination therapy with both cholecalciferol and calcitriol analogs*. Semin Dial 2010;23:239-43.
- Ravani P, Malberti F, Tripepi G, et al. *Vitamina D levels and patient outcome in chronic kidney disease*. Kidney International 2009;75:88-95.
- Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors; Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium*. Institute of Medicine. National Academics Press 2010.
- Van der Wielen RP, Lowik MR, Van den Berg H, et al. *Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe*. Lancet 1995;346(8969):207-10.

SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE



In quale fascia di età sarebbe più opportuno richiedere un dosaggio del 25(OH)D?

- Indipendentemente dall'età
- Età inferiore a 60 anni
- Età superiore a 70 anni
- Tra i 60 e 70 se presenti fattori di rischio per ipovitaminosi o uno stile di vita non adeguato

La carenza di vitamina D è definita da concentrazioni di 25(OH)D:

- < 20 ng/ml
- 20-30 ng/ml
- < 10 ng/ml
- > 30 ng/ml

In caso di riscontrata carenza quale la dose di vitamina D è necessario somministrare nelle prime 4-6 settimane?

- 600.000-1.000.000 UI
- 300.000-600.000 UI
- 100.000-300.000 UI
- 100.000 UI

Dopo quanto tempo dall'inizio del trattamento con vitamina D è opportuno richiedere un controllo ematico della vitamina D?

- 2 anni
- 1 anno
- 6 mesi
- < 6 mesi



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it