La vitamina D

Giuseppe Romanelli

Epidemiologia dell' ipovitaminosi D

Complessa

Dati non univoci

Pochi studi di "popolazione"

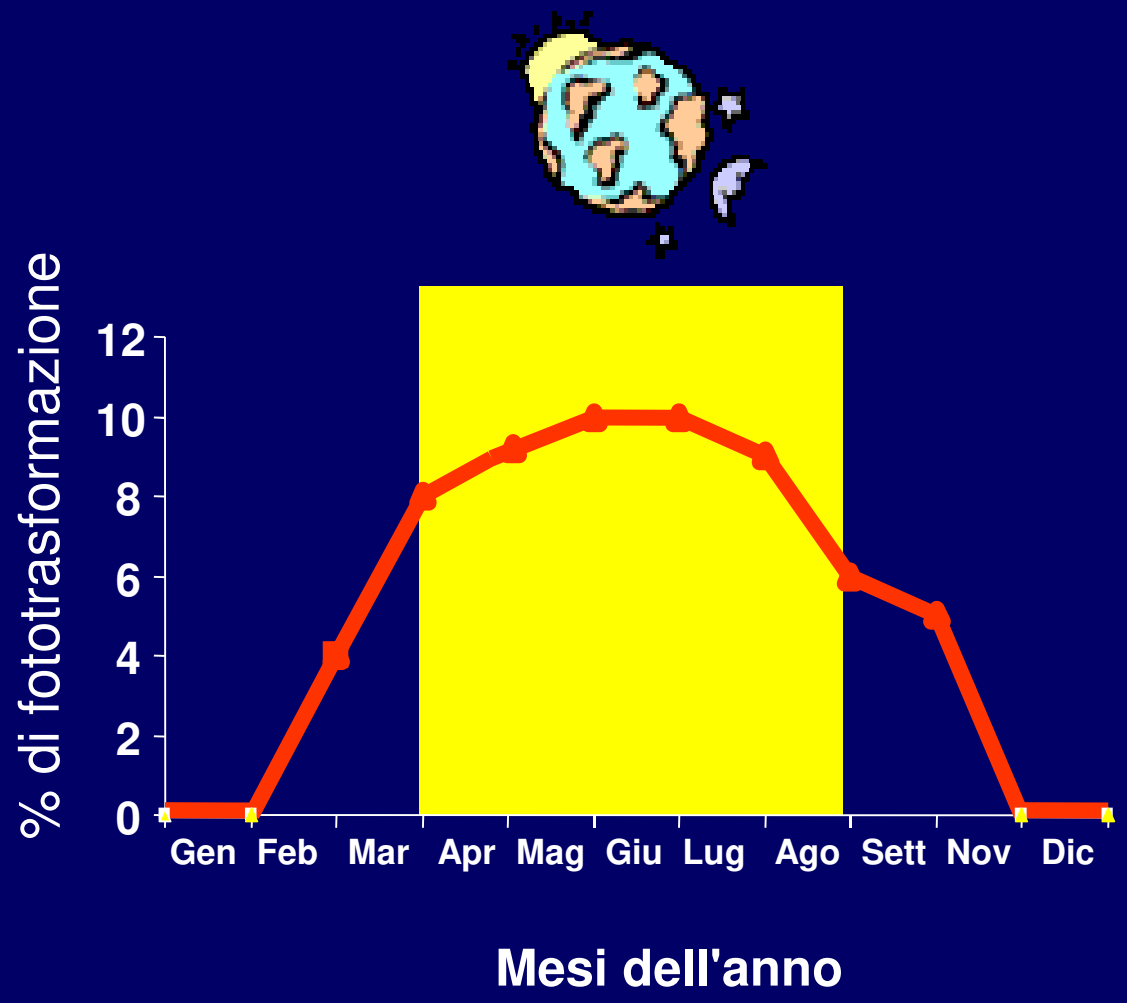
Epidemiologia dell' ipovitaminosi D

La vitamina D è un ormone piuttosto che una vitamina intesa in senso classico dal momento che non sono necessari supplementi dietetici in condizioni di adeguata esposizione alla luce solare

Tratto da:

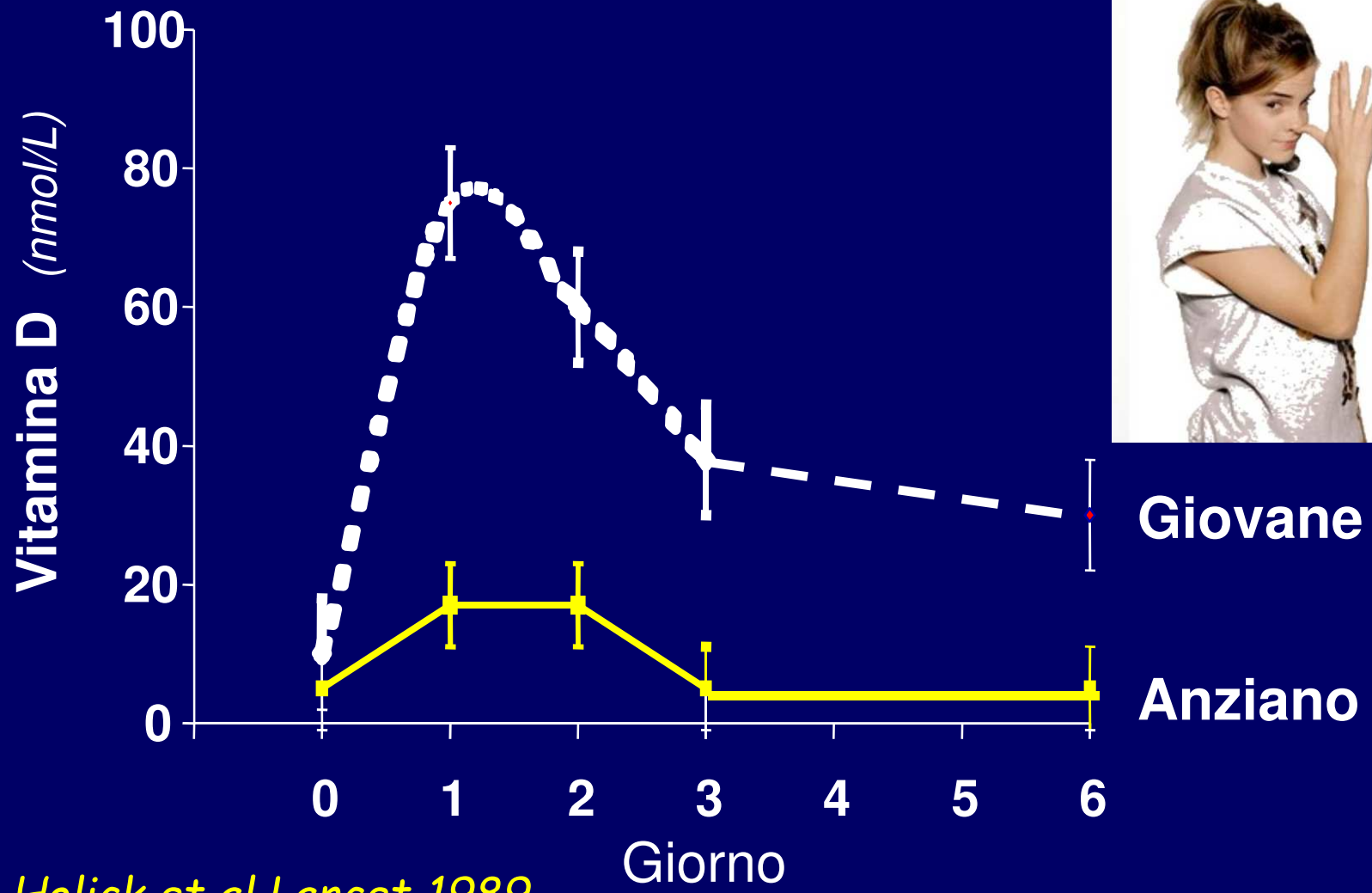
Vitamin D – Physiology, Molecular Biology and Clinical Applications. Holick MF Editor. NJ, Umana Press, 2002

% DI FOTOTRASFORMAZIONE DOPO 3 ORE DI ESPOSIZIONE SOLARE NEI DIVERSI MESI DELL'ANNO



Holick et al Lancet 1989

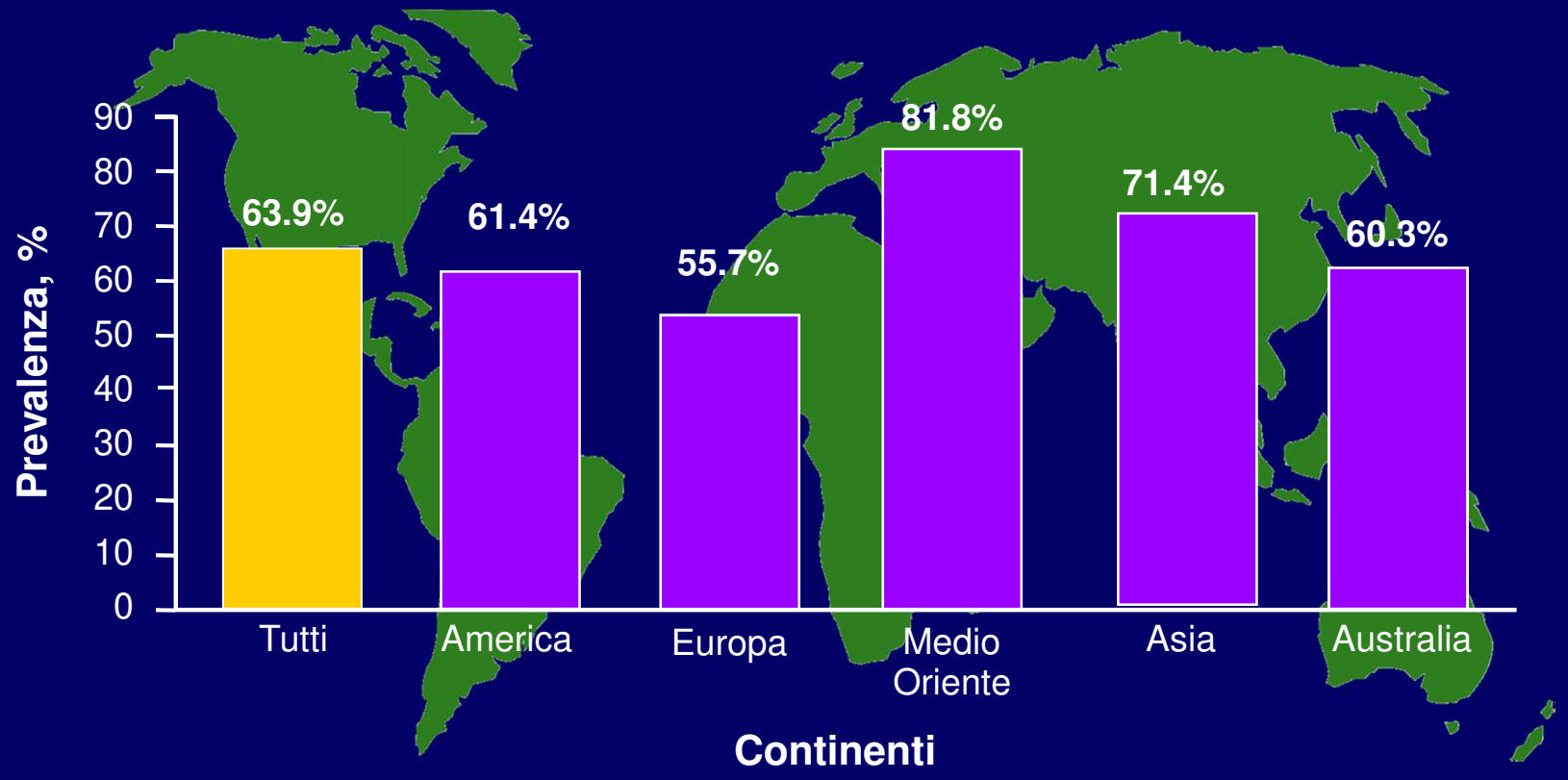
CONCENTRAZIONI DI VITAMINA D IN RISPOSTA ALLA ESPOSIZIONE DI TUTTO IL CORPO AD UV (MINIMA DOSE CHE PROVOCA ERITEMA)



Holick et al Lancet 1989

-Dukas L, et al. J Am Geriatr Soc. 2008

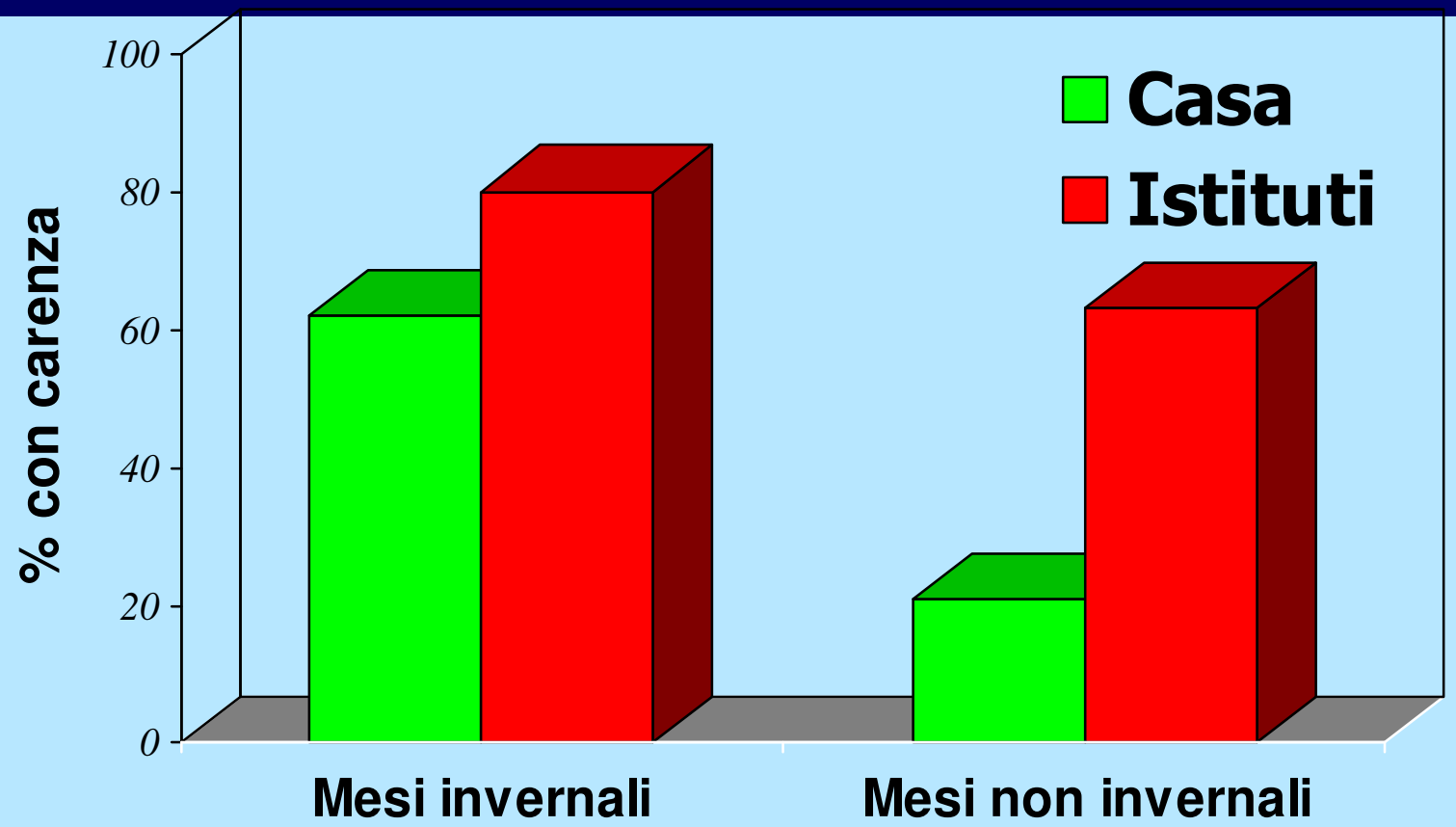
E' stata rilevata una forte prevalenza di livelli inadeguati* di vitamina D in tutti i continenti



*** Livelli inadeguati di Vitamina D sono stati definiti come livello sierico 25(OH)D <30 ng/mL.**

Tratto da Lips P, et al. *J Intern Med*. 2011

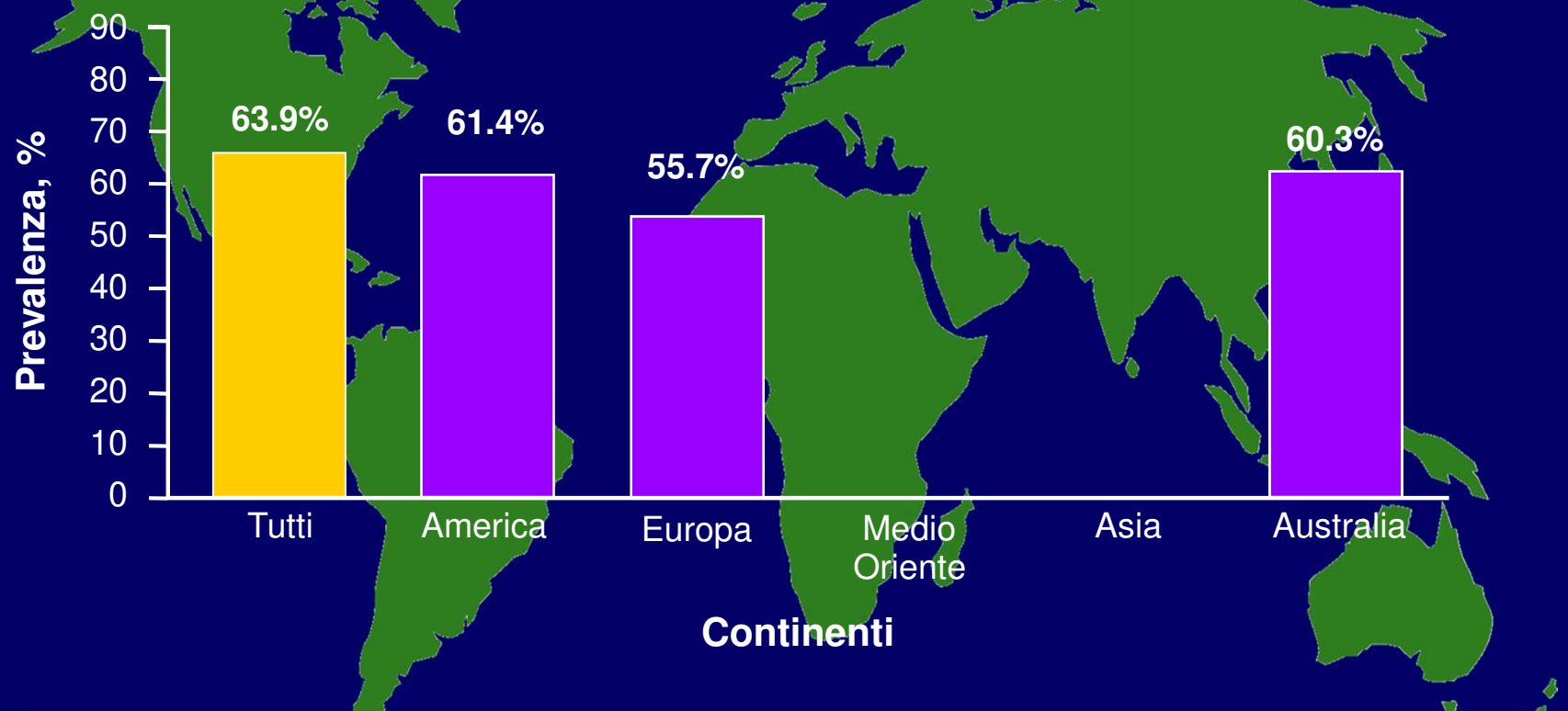
Ipovitaminosi D



Rossini et al, It J Min Elect Metab, 1990

E' stata rilevata una forte prevalenza di livelli inadeguati* di vitamina D in tutti i continenti

In uno studio internazionale, cross-sectional, in donne in postmenopausa con osteoporosi (n.=2589)



*Livelli inadeguati di Vitamina D sono stati definiti come livello sierico 25(OH)D <30 ng/mL.

J Intern Med. 2014

Ipovitaminosi D
(riduzione dei metaboliti circolanti)

- Inadeguata esposizione alla luce UV associato ad inadeguato apporto dietetico
- Malassorbimento di vitamina D

  (sindrome dell'intestino corto, insufficienza pancreatica, insufficienza di sali biliari)
- Anomalo metabolismo vitamina D

  (Epatopatie, IRC, Farmaci, Tumori, Rachitismo I tipo)
- Perdita renale

  (Sindrome nefrosica)

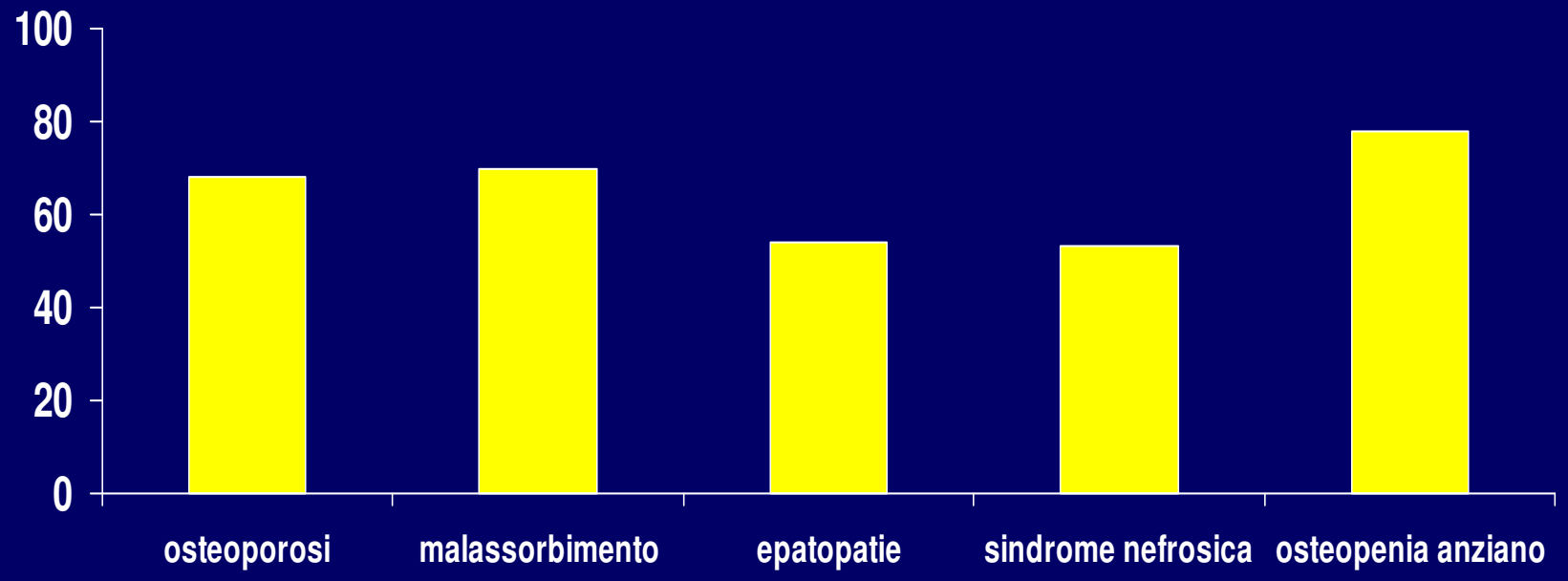
Ipovitaminosi D
(resistenza periferica)

- Rachitismo di II tipo
- Farmaci anticonvulsivanti
- Insufficienza renale cronica

Il concetto di normalità della 25-OH-Vitamina D

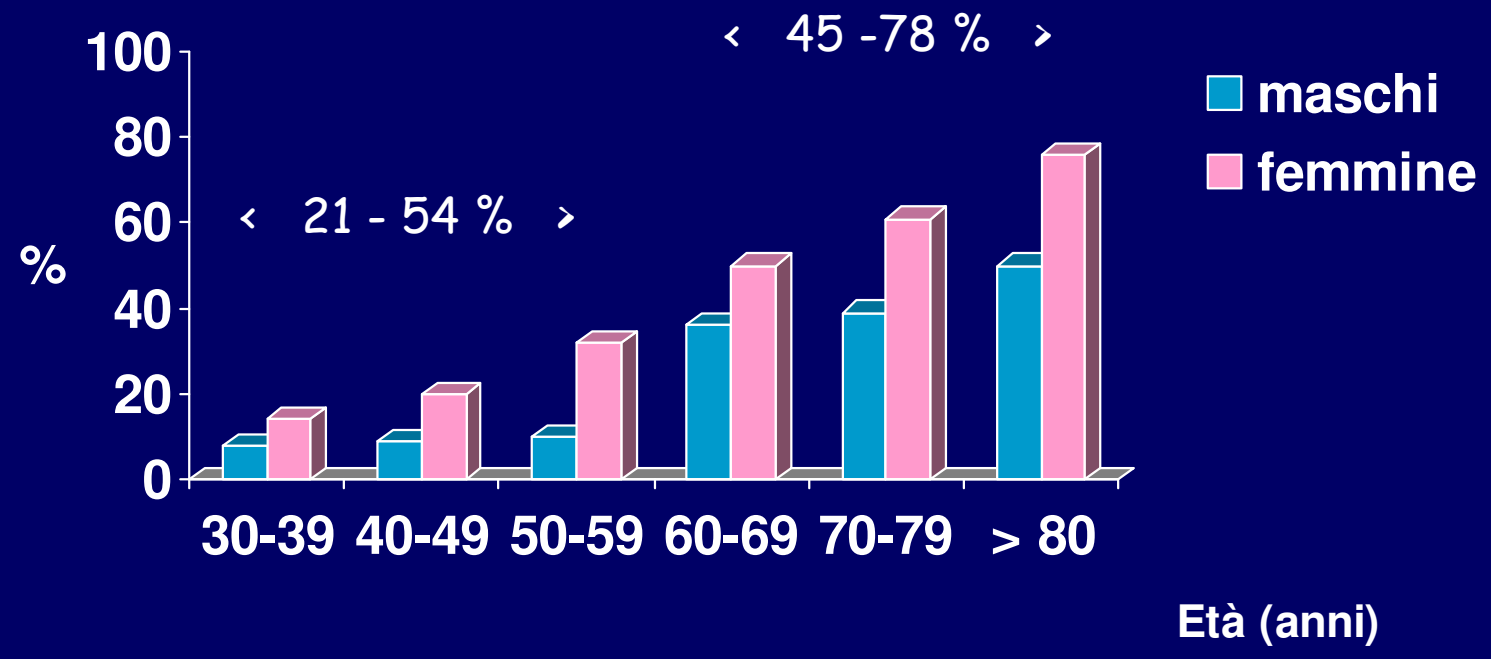
- > 30 ng/ml ***(70-90 nmol/l)*** = normale
- 12-30 ng/ml ***(40-70 nmol/l)*** = ipovitaminosi
- 5-12 ng/ml ***(20-40 nmol/l)*** = carenza
- <5 ng/ml ***(<20 nmol/l)*** = severa carenza

Prevalenza della ipovitaminosi D in varie affezioni morbose



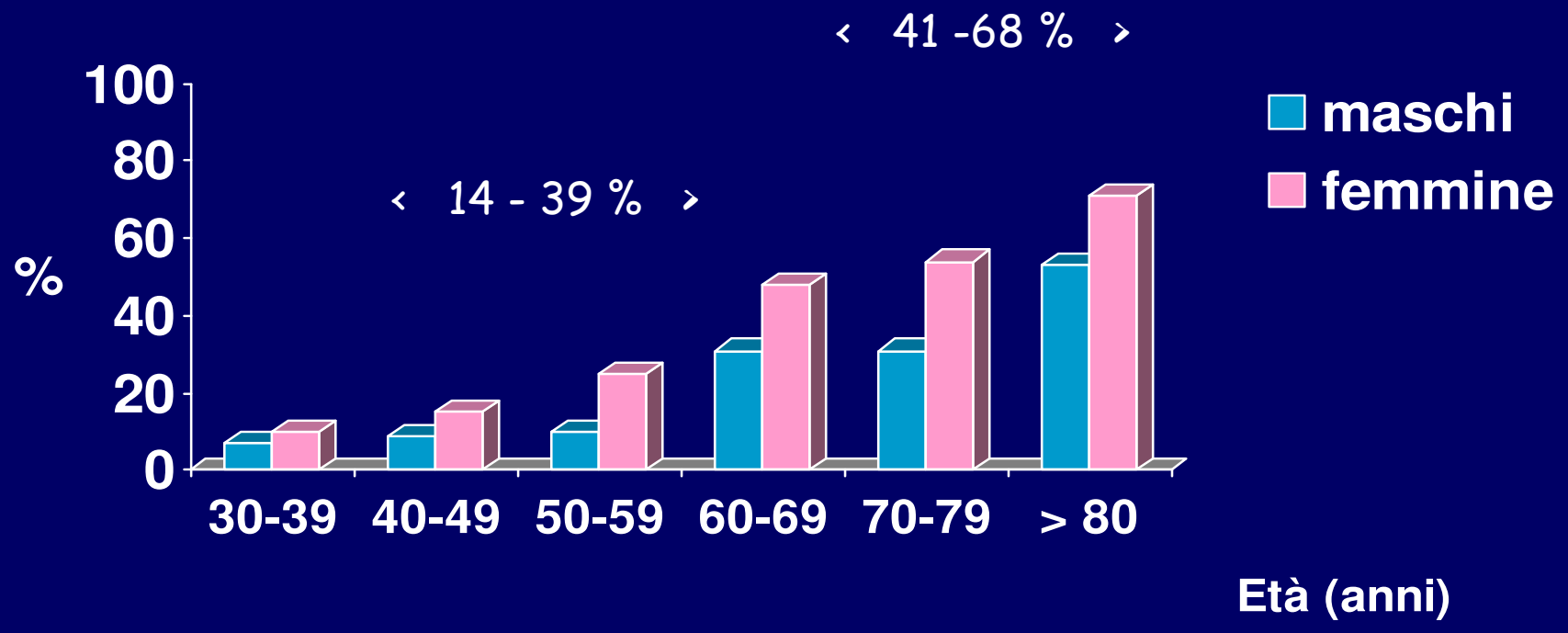
Lyman D Am Fam Physician; 71:299, 2015
Holick MF Curr Opin Endocrinol Diabetes; 9:87, 2012
Hickley I Curr Opin Endocrinol Diabetes; 11:18 2014

Prevalenza in USA



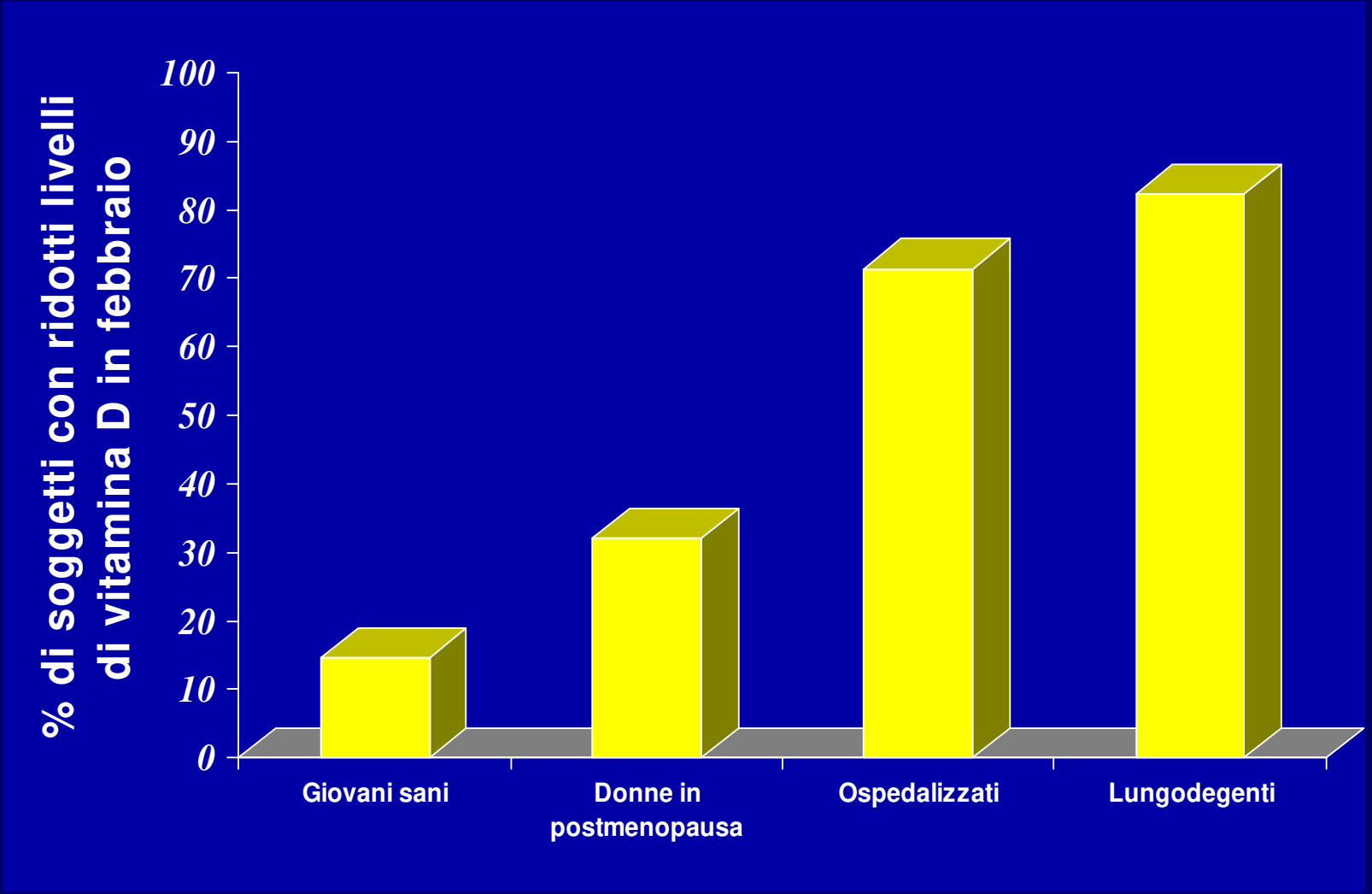
James P. Richardon et al. Am.Family Ph. January 15, 2006

Prevalenza nel Nord Europa



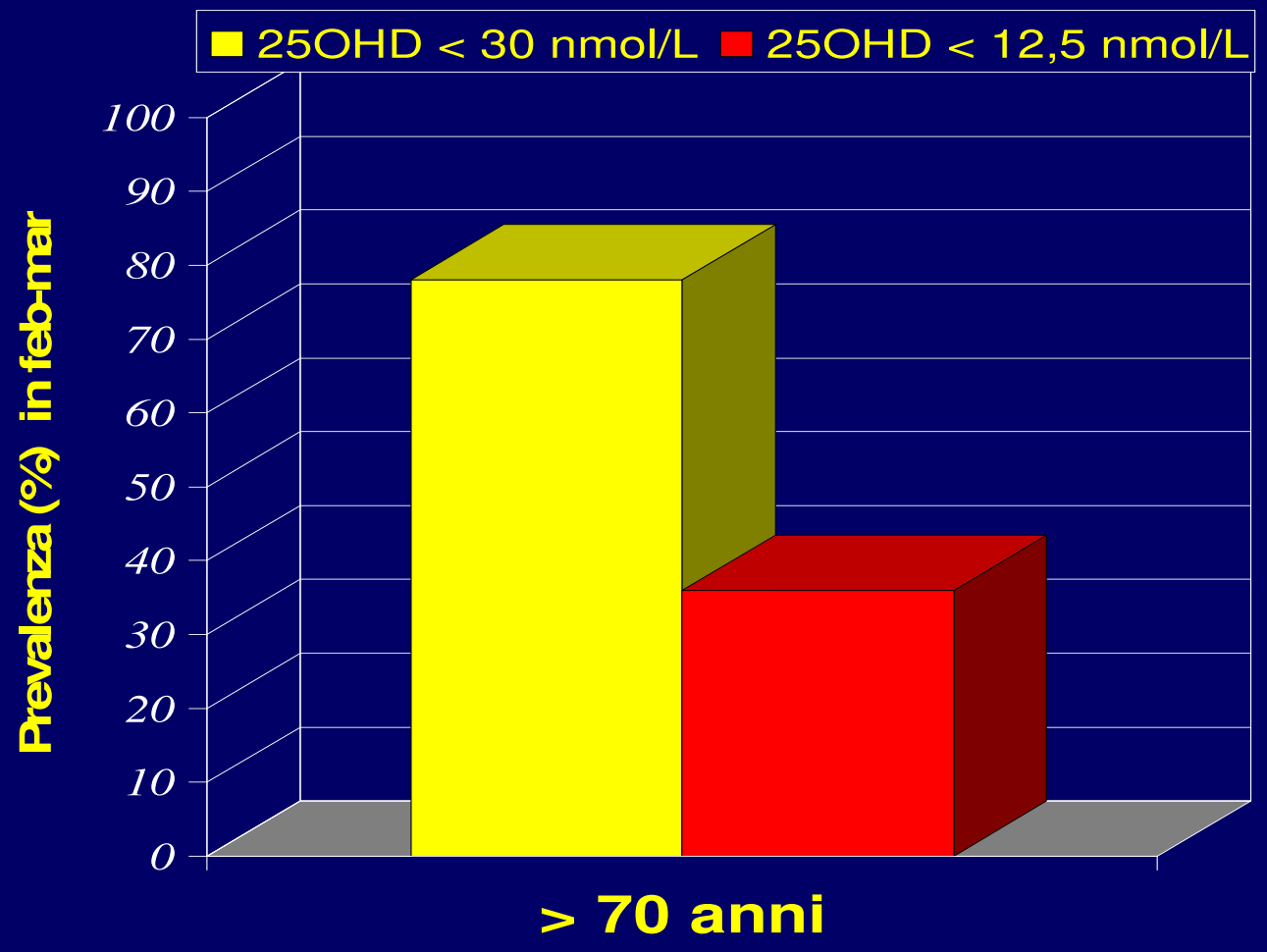
L. Ovesen et al. Proc Nutr Soc November 2007, 813-21

Ipovitaminosi D in ITALIA



Romagnoli E et al, Br J Nutr, 1999

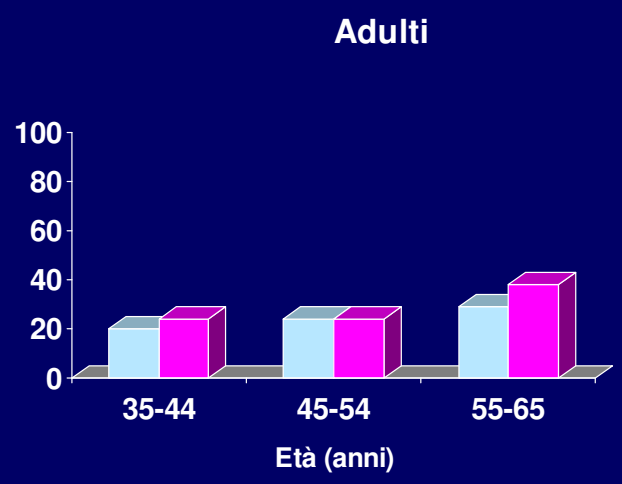
Ipovitaminosi D in ITALIA

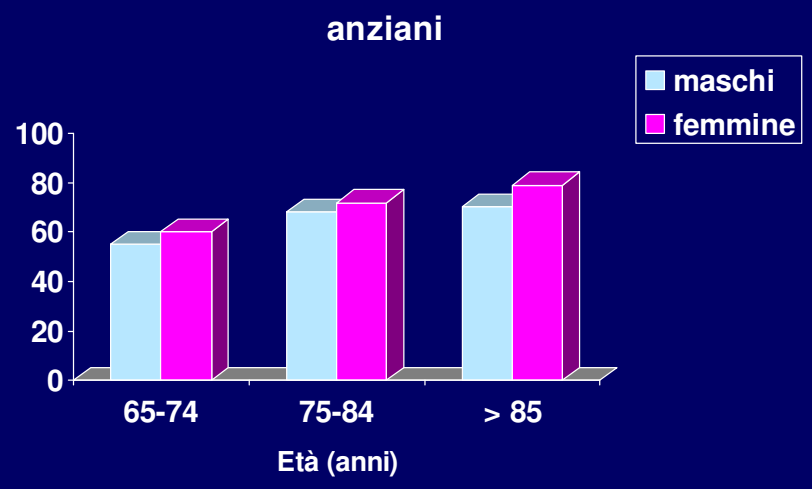


Isaia et al, Osteoporos Int, 2009

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

(tutta la popolazione italiana)





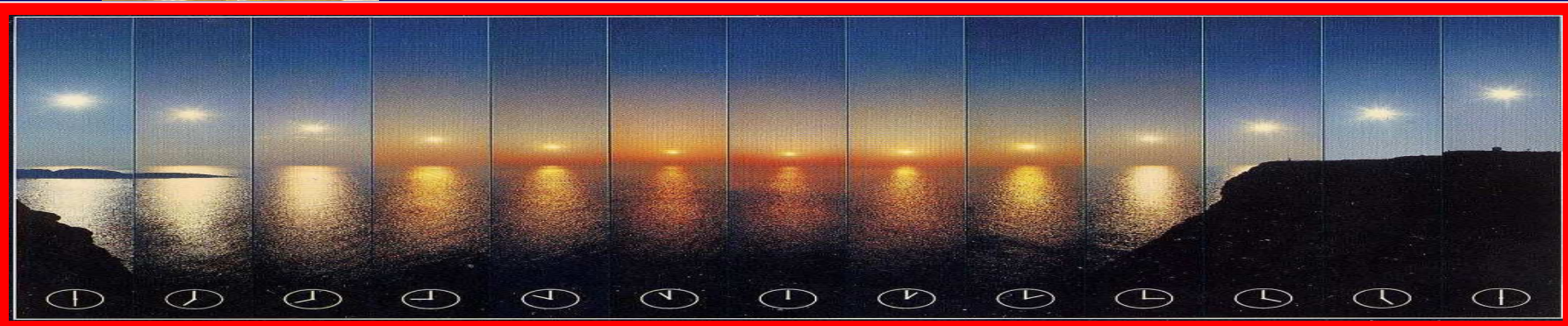
Modifiche ambientali:

Diminuzione dell'attività fisica
e dell'introito calorico

James P Am Ac Family Phys. January 15, 2011

Vitamin D in foods

	I.U. Vit D/100g
Fresh salmon	**650**
Cod-liver oil	**8500**
Eggs	**200**
Cow's milk	**0.5-4**
Human milk	**0.4-9.7**
Emmenthal cheese	**100**
Butter	**40**



The 80% of Vitamin D need is provided by the sun.

Ragioni dell'alta prevalenza di livelli inadeguati di vitamina D

- Mancanza di esposizione alla luce solare e uso di creme solari
- La Vitamina D non è facilmente disponibile dalla dieta
- Capacità di sintetizzare la vitamina D nella pelle diminuisce con l'età
- Mancanza di compliance nell'assunzione di supplementi giornalieri

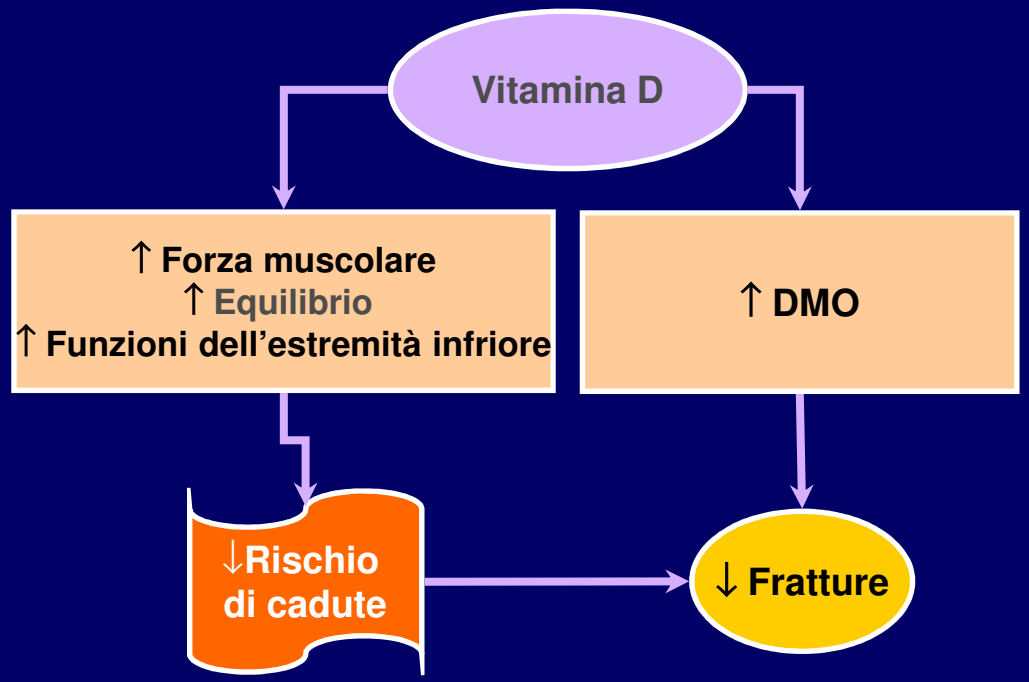
Friedman PA. Agents affecting mineral ion homeostasis and bone turnover. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2006:1647–1678; Bringhurst FR. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing; 2005:2238–2249; Matsuoka LY. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:1165–1168; Parfitt AM. *Am J Clin Nutr.* 1982;36:1014–1031; Allain TJ, Dhesi J. *Gerontology*. 2003;49:273–278; Holick MF, et al. *Lancet.* 1989;2:1104–1105; MacLaughlin J, Holick MF. *J Clin Invest.* 1985;76:1536–1538

Effetti di livelli inadeguati e di livelli adeguati di vitamina D

livelli inadeguati

- Diminuzione dell'assorbimento del calcio
- Aumento del PTH
- Aumento del riassorbimento osseo
- Diminuzione della DMO
- Aumento del rischio di fratture
- Diminuzione delle funzioni neuromuscolari

livelli adeguati



[a]LIvelli inadeguati di Vitamina D <30 ng/mL; [b]Livelli adeguati di Vitamina D ≥30 ng/mL

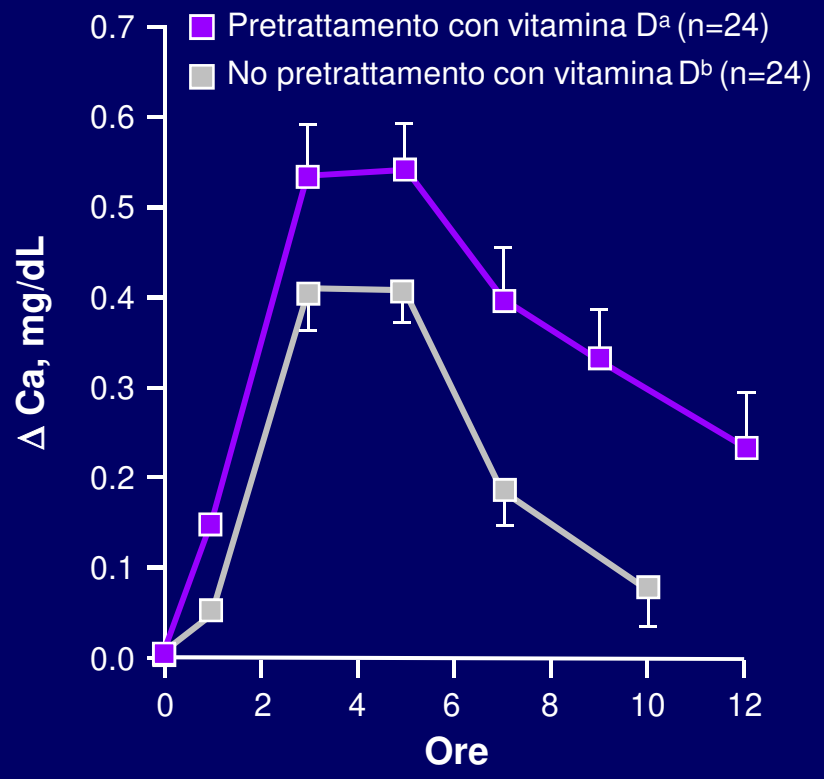
PTH = ormone paratiroideo; DMO = densità minerale ossea

Tratto da Parfitt AM, et al. *Am J Clin Nutr.* 1982;36:1014–1031; Allain TJ, Dhesi J. *Gerontology.* 2003;49:273–278; Holick MF. *Osteoporos Int.* 1998;8(suppl 2):S24–S29; DeLuca HF. *Metabolism.* 1990;39(suppl 1):3–9; Lips P. Suboptimal vitamin D status: a risk factor for osteoporosis? In: Draper HH, ed. *Advances in Nutritional Research.* Vol 9. New York: Plenum Press; 1994:151–165; Pfeiffer M, Minne HW. *Trends Endocrinol Metab.* 1999;10:417–420; Lips P, et al. *J Intern Med.* 2006;260:245–254; Bischoff-Ferrari HA, et al. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18–28.

L'assorbimento del calcio è correlato con i livelli di vitamina D

- Secondo la *National Academy of Sciences* e la *National Osteoporosis Foundation*, l'assunzione raccomandata di calcio giornaliera per gli adulti è compresa tra 1000 1200 mg / giorno.
- Il calcio è meglio assorbito da fonti alimentari
- L'assorbimento del calcio aumenta proporzionalmente all'aumento del livello di 25 (OH) D

Rapporto tra lo status della vitamina D e l'assorbimento del calcio in 2 studi randomizzati in crossover

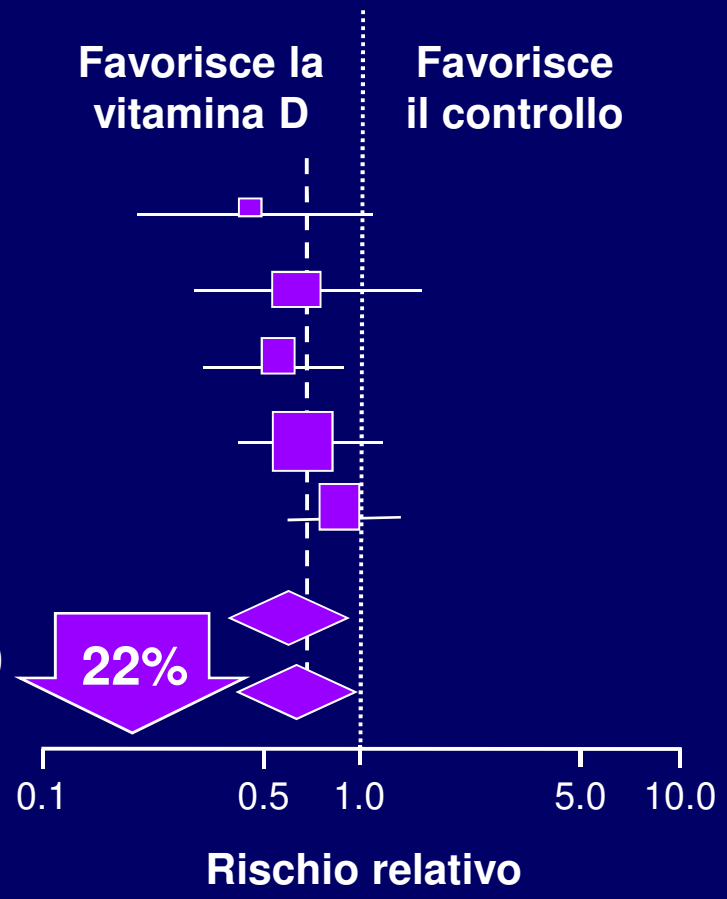


AConcentrazione sierica media di 25(OH)D =34.6 ng/mL (86.5 nmol/L); bConcentrazione sierica media di 25(OH)D=20.1 ng/mL (50.2 nmol/L)

Tratto da National Osteoporosis Foundation. Prevention: calcium supplements. Available at: www.nof.org/prevention/calcium_supplements.htm. Accessed 10 May 2007; Heaney R, et al. *J Am Coll Nutr*. 2003;22:142–146.

La Vitamina D ha ridotto il rischio di cadute

Prima analisi		Rischio relativo (IC $_{95}$)
Pfeifer, et al, 2000	(n=137)	0.47 (0.20–1.10)
Bischoff, et al, 2003	(n=122)	0.68 (0.30–1.54)
Gallagher, et al, 2001	(n=246)	0.53 (0.32–0.88)
Dukas, et al, 2004	(n=378)	0.69 (0.41–1.16)
Graafmans, et al, 1996	(n=354)	0.91 (0.59–1.40)
Dati aggiustati (non corretti)	(n=1237)	0.69 (0.53–0.88)
Dati aggiustati (corretti)	(n=1237)	0.78 (0.64–0.92)



IC = intervallo di confidenza

Tratto da Bischoff-Ferrari HA. JAMA. 2004;291:1999–2006; Pfeifer M, et al. J Bone Miner Res. 2000;15:1113–1118; Bischoff HA, et al. J Bone Miner Res. 2003;18:343–351; Gallagher JC, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:3618–3628; Dukas L, et al. J Am Geriatr Soc. 2004;52:230–236; Graafmans WC, et al. Am J Epidemiol. 1996;143:1129–1136.

La Vitamina D ha ridotto il rischio di cadute

Tratto:

-Bischoff-Ferrari HA. JAMA. 2004; 291:1999–2001;.

-Pfeifer M, et al. J Bone Miner Res. 2010; 15:1113–1118

-Bischoff HA, et al. J Bone Miner Res. 2003;18:343–351

-Gallagher JC, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 3618 - 3628

- Dukas L, et al. J Am Geriatr Soc. 2014;52:230–236

- Graafmans WC, et al. Am J Epidemiol. 1996;143:1129–1136.

DEFINIZIONE DI OSTEOPOROSI

L'osteoporosi è una malattia sistemica caratterizzata da:

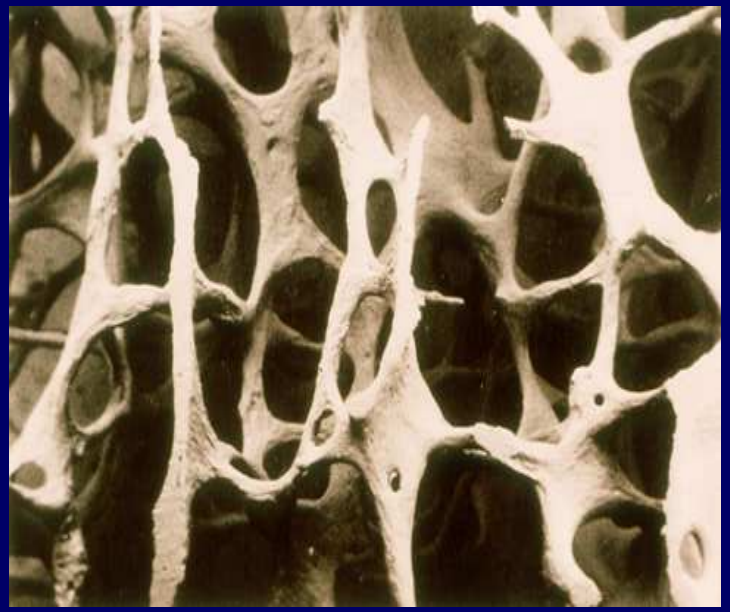
-***RIDOTTA MASSA OSSEA***
-***DETERIORAMENTO MICROARCHITETTURALE***

Con conseguente

AUMENTATO RISCHIO DI FRATTURA

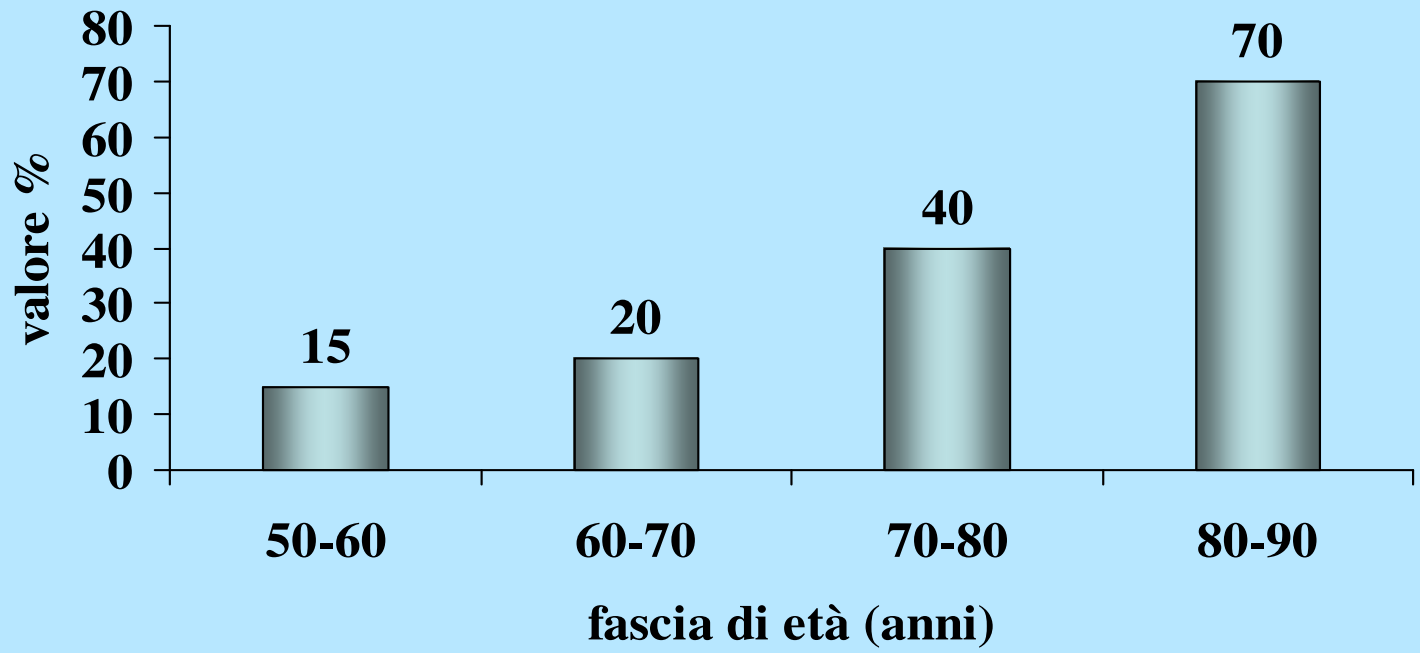
(Consensus Conference, 1999)

BMD~qualità dell'osso~rischio di frattura



L'osteoporosi è un complesso disordine dello scheletro.
La recente consensus (*NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis, 2001)* ha stabilito che l'osteoporosi deve essere intesa come compromissione della resistenza ossea.
Essa è il risultato dell'integrazione della quantità e qualità dell'osso.

OSTEOPOROSI NEL MONDO (BMD<-2.5 sd)



Incidenza in donne in post-menopausa in rapporto alla fascia di età

Conseguenze dell'Osteoporosi

"La conseguenza clinica dell'osteoporosi è la frattura. Esiste un grosso e crescente interesse verso (…) la capacità di predire la probabilità di frattura.

In questo senso, l'accuratezza delle tecniche sta non nel quanto efficacemente esse misurano la BMD, ma piuttosto nella loro sensitività e specificità nella predizione della frattura."

J. A. Kanis (co-founder of the IOF) The Lancet; 2002

FATTORI DI RISCHIO

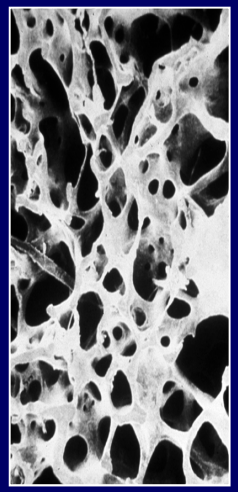
- Menopausa precoce
- Magrezza (<57kg o BMI<19)
- Anamnesi di ipertiroidismo, iperparatiroidismo primitivo, ipogonadismo, m. di Cushing
- Malassorbimenti intestinali o malnutrizione, protratta immobilizzazione
- Pregressa frattura osteoporotica
- Familiarità per fratture osteoporotiche
- Fumo di sigaretta, abuso di alcolici
- Uso di corticosteroidi, anticonvulsivanti, ormoni tiroidei a dosi TSH soppressive, eparina, ciclosporina, chemioterapici, diuretici dell'ansa
- Scarsa esposizione al sole, deficit di vitamina D
- Trapianto d'organo
- Malattie reumatologiche

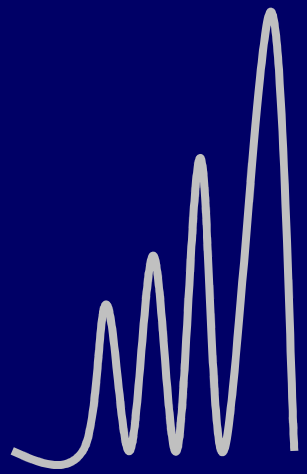
DIAGNOSI DI OSTEOPOROSI

- Anamnesi ed esame obiettivo
- Esami strumentali
- Esami di laboratorio

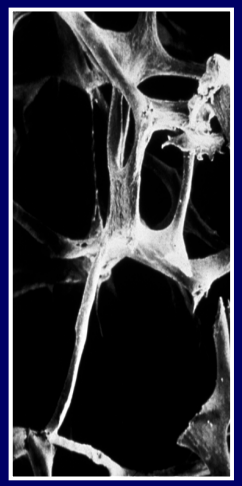
Tessuto osseo come filtro che modifica le caratteristiche del segnale ultrasonoro:

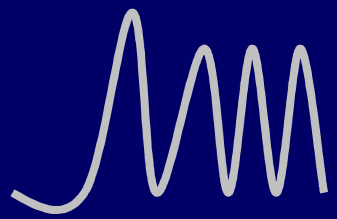
Normale





Osteoporotico





QUS AL CALCAGNO E MULTISITO (A CONTATTO)

Achilles *Express*
Lunar, USA

QUS-2
Metra, USA

Omnisense
Sunlight, Israel

Sahara
Hologic, USA

PREVENZIONE DELL'OSTEOPOROSI

1) In post-menopausa avanzata si ha una significativa riduzione della perdita scheletrica con un'integrazione farmacologica di calcio alla dieta pari a 1 gr/die
2) Indipendentemente dai valori densitometrici è necessario garantire, sempre in associazione con il calcio, un adeguato apporto di vit.D (800 UI/die, 20 µg/die).
3) Attività fisica continuativa (effetto distrettuale).

PREVENZIONE DELL'OSTEOPOROSI

1) In post-menopausa avanzata si ha una significativa riduzione della perdita scheletrica con un'integrazione farmacologica di calcio alla dieta pari a 1 gr/die
2) Indipendentemente dai valori densitometrici è necessario garantire, sempre in associazione con il calcio, un adeguato apporto di vit.D (800 UI/die, 20 µg/die).
3) Attività fisica continuativa (effetto distrettuale).

TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI CONCLAMATA: PREVENZIONE DELLE CADUTE

1) Correggere l'influsso negativo dei fattori ambientali (scarsa illuminazione, tappeti…)
2) Correggere l'influsso negativo dei fattori individuali extrascheletrici (etilismo, abbigliamento, abuso di ipnoinduttori, ipotensione eccessiva…)

FARMACI PER L'OSTEOPOROSI

INIBITORI DEL RIASSORBIMENTO

- Bifosfonati
- Estrogeni
- SERM
- Calcitonina

STIMOLATORI DELLA NEOFORMAZIONE OSSEA

- Fluoruri
- Ormone paratiroideo (teriparatite 1-34)

PERCHE' L'ANZIANO TRAE BENEFICIO DALLA TERAPIA CON VIT D E CALCIO ?

- La frequente ridotta esposizione al sole
- Modificazioni correlate all'invecchiamento della cute, dell'assorbimento intestinale e della funzionalità renale hanno un impatto negativo sulla formazione dei metaboliti attivi della vitamina D
- La prevalenza di ipovitaminasi D raggiunge il 70-80% negli anziani specie se malati o istituzionalizzati

Una valida opzione terapeutica e' rappresentata dalla somministrazione di vit. D im 400.000 UI/6 mesi negli anziani istituzionalizzati

Raccomandazioni per l'assunzione di Vitamina D

Europa

Il Comitato Scientifico per l'Alimentazione umana della Commissione della Comunità Europea raccomanda:

- 400 UI di vitamina D al giorno per gli anziani (≥ 65 anni di età)

Stati Uniti

La IOM (Institute Of Medicine) ha definito un adeguato apporto giornaliero di vitamina D a seconda dell'età:

- Adulti dino a 50 anni: 200 UI
- Adulti 51–70: 400 UI
- Adulti >70: 600 UI

La NOF (National Osteoporosis Foundation)

- **800 a 1000 UI di vitamina D al giorno per gli adulti di età ≥ 50 anni**

Tratto da European Commission. *Report on Osteoporosis in the European Community: Action on Prevention*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1998; Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington, DC: Institute of Medicine, National Academy Press; 1997; National Osteoporosis Foundation. National Osteoporosis Foundation's updated recommendations for calcium and vitamin D_3 intake. Available at: www.nof.org/prevention/calcium_and_VitaminD.htm. Accessed 5 April 2007.

Raccomandazioni per l'assunzione di Vitamina D

Europa

Il Comitato Scientifico per l'Alimentazione umana della Commissione della Comunità Europea raccomanda:

- 400 UI di vitamina D al giorno per gli anziani (≥ 65 anni di età)

Stati Uniti

La IOM (Institute Of Medicine) ha definito un adeguato apporto giornaliero di vitamina D a seconda dell'età:

- Adulti dino a 50 anni: 200 UI
- Adulti 51–70: 400 UI
- Adulti >70: 600 UI

La NOF (National Osteoporosis Foundation)

- **800 a 1000 UI di vitamina D al giorno per gli adulti di età ≥ 50 anni**

Tratto da European Commission. *Report on Osteoporosis in the European Community: Action on Prevention*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1998; Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington, DC: Institute of Medicine, National Academy Press; 1997; National Osteoporosis Foundation. National Osteoporosis Foundation's updated recommendations for calcium and vitamin D_3 intake. Available at: www.nof.org/prevention/calcium_and_VitaminD.htm. Accessed 5 April 2007.