

# Utilità della vitamina D in prevenzione: quali evidenze?

Usefulness of vitamin D in prevention: what's the evidence?

Rosa Cinzia Sasso, Michele Abbinante

SIMG Bari



## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

## How to cite this article:

Utilità della vitamina D in prevenzione: quali evidenze? Rivista SIMG 2024; 31(05):24-27.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

**N**umerosi studi hanno dimostrato un'associazione tra i livelli plasmatici di vitamina D (25 idrossi-vitamina D) e una varietà di patologie muscoloscheletriche, metaboliche, cardiovascolari, oncologiche, autoimmuni ed infettive<sup>1,2</sup>. Questo ha portato ad un ampio utilizzo della supplementazione di vitamina D e ad una aumentata richiesta del dosaggio dei livelli sierici della stessa. Nonostante diverse società scientifiche abbiano emanato raccomandazioni sull'utilizzo della vitamina D in varie categorie di pazienti, i benefici legati alla supplementazione non sono ancora chiari ed i livelli ottimali di vitamina D plasmatica non ancora ben definiti.

In questo contesto, nel 2022 si è tenuta a Firenze la sesta conferenza internazionale, "Controversie sulla vitamina D", le raccomandazioni che ne sono derivate sono state raccolte in un articolo<sup>3</sup>.

A seguito della conferenza sono state presentate a giugno 2024 dalla Endocrine Society anche le linee guida sulla supplementazione della vitamina D nella pratica clinica, che hanno creato fermento nella comunità scientifica. In questo lavoro, analizzando dati ottenuti da studi clinici randomizzati (RCT) e ampi studi osservazionali longitudinali con gruppi di confronto, se gli RCT non erano disponibili, è stato valutato il beneficio della supplementazione empirica di vitamina D sul rischio di malattie ex-

tra-scheletriche associate all'ipovitaminosi D, nelle popolazioni sane. Gli autori hanno definito l'integrazione empirica come "assunzione di vitamina D che supera i Dietary Reference Intakes (DRI) e che viene implementata senza testare i livelli di vitamina D". I trial esaminati hanno incluso diverse fasce di età in soggetti che assumevano già le dosi giornaliere raccomandate (RDA) con l'alimentazione (Tabella 1), bambini e adolescenti (1-18 anni), popolazione adulta <50 anni, soggetti tra i 50 e 74 anni, anziani over-75. Inoltre, sono state considerate particolari condizioni come donne in gravidanza, pazienti con prediabete, obesi e soggetti con carnagione scura.

## Quando e a chi è indicata la supplementazione empirica di vitamina D?

Le linee guida della Endocrine Society hanno identificato diverse categorie di pazienti che potrebbero trarre beneficio da una supplementazione empirica di vitamina D con dosi superiori alla RDA (Tabella 2):

Bambini e adolescenti (1-18 anni): particolare attenzione deve essere posta nei neonati di madri con insufficienza di vitamina D. La supplementazione di vitamina D può comprendere l'assunzione di cibi fortificati, multivitaminici contenenti vitamina D e/o assunzione di integratori di vitamina D (pillole o gocce).

Tabella 1 - Fabbisogno medio stimato e assunzione dietetica raccomandata di vitamina D

ETÀ	FABBISOGNO MEDIO STIMATO (EAR)	DOSI GIORNALIERE RACCOMANDATE (RDA)
<70 ANNI	400 UI/DIE	600 UI/DIE - 16 ng/mL
>70 ANNI	400 UI/DIE	800 UI/DIE - 20ng/mL

**Donne in gravidanza:** una carenza di vitamina D nella madre potrebbe determinare malformazioni e rachitismo nel bambino e inoltre aumentare i rischi di ipertensione gestazionale, pre-eclampsia e parto pretermine. Queste condizioni appaiono significativamente ridotte con il consumo di integratori vitamina D durante la gravidanza, sebbene non ci siano indicazioni specifiche sui livelli plasmatici ottimali di vitamina D nella donna in questo stato.

**Adulti con prediabete:** in numerosi studi la vitamina D riduce il rischio di progressione da prediabete a diabete in circa il 10-15%. L'effetto può essere maggiore in coloro che hanno più di 60 anni e che hanno livelli iniziali di vitamina D più bassi.

**Soggetti anziani di età superiore ai 75 anni:** è indicata la somministrazione empirica di vitamina D, a bassi dosaggi, poiché sembra ridurre il rischio di mortalità per tutte le cause in età avanzata. Tale indicazione nelle linee guida rappresenta una raccomandazione di grado 2, visto che i benefici del trattamento probabilmente superano i rischi. Tali pazienti hanno spesso patologie croniche, una ridotta esposizione ai raggi solari, un ridotto assorbimento intestinale e una sintesi cutanea ridotta di vitamina D con conseguenti bassi livelli sierici<sup>4</sup>. Lo screening di routine dei livelli di vitamina D non è necessario per guidare il processo decisionale sull'opportunità di iniziare l'integrazione in questi pazienti, i livelli di vitamina D devono essere dosati solo nei pazienti che hanno indicazioni specifiche.

Invece negli **adulti sani sotto i 75 anni senza indicazioni specifiche** la supplementazione empirica di vitamina D, in assenza di carenze note, non è consigliata in maniera generalizzata. Vi sono

numerosi studi randomizzati che mostrano che l'integrazione di vitamina D in questa categoria di soggetti ha una scarsa influenza sugli esiti di frattura, cancro, malattie cardiovascolari, calcoli renali o mortalità<sup>5</sup>.

### A chi dosare i livelli di vitamina D sierici?

Non vi sono chiare evidenze a supporto dello screening routinario dei livelli plasmatici di vitamina D nella popolazione generale sana, nonostante negli ultimi anni si sia verificato un aumento delle richieste del dosaggio ematico di 25 (OH)D. In particolare, negli adulti tra 18 e 74 anni, che non hanno prediabete, le linee guida non consigliano di effettuare test di routine per la carenza di vitamina D, a meno che non vi siano condizioni cliniche per le quali è richiesto il dosaggio (es: ipocalcemia). Non viene consigliato il dosaggio routinario della vitamina D nemmeno in pazienti di carnagione scura<sup>6</sup> e nei pazienti obesi, fatta eccezione per obesità di classe III (BMI>40) e nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica.

I livelli ematici di vitamina D devono invece essere valutati nei pazienti a rischio, come quelli affetti da osteoporosi, epatopatici, diabetici e chi fa uso di farmaci che riducono l'assorbimento della Vitamina D per poi impostare, se necessario, un'integrazione adeguata (Tabella 3). Uno screening massivo avrebbe invece un impatto economico rilevante sui sistemi sanitari senza determinare particolari benefici o vantaggi sul management clinico dei pazienti<sup>7</sup>.

La concentrazione totale di 25-idrossivitamina D rimane il marker più affidabile per valutare lo status vitaminico D, ma i livelli ottimali di 25-idrossivitamina D rimangono ancora oggetto di dibattito. Le raccomandazioni derivanti dalle società internazionali e dalle linee guida possono differire sia per i diversi approcci

**Tabella 2 - Raccomandazioni sulla supplementazione e il dosaggio della vitamina D. Adattata da<sup>3</sup>**

GRUPPI	SUPPLEMENTAZIONE EMPIRICA	POTENZIALI VANTAGGI	DOSAGGIO RUTINARIO
Bambini e adolescenti 1-18 anni	SI	Prevenzione rachitismo nutrizionale, riduzione rischio di infezioni delle vie respiratorie	NO
Adulti < 50 anni	NO	-	NO
Adulti 50-74 anni	NO	-	NO <sup>1</sup>
Anziani >75 anni	SI	Potenziale riduzione della mortalità	NO <sup>1</sup>
Gravidanza	SI	Potenziale riduzione del rischio di pre-eclampsia, mortalità intrauterina, parto pretermine, basso peso alla nascita, mortalità neonatale	NO <sup>2</sup>
Adulti con prediabete	SI	Riduzione della progressione a diabete	SI

<sup>1</sup>pazienti senza specifici fattori di rischio e/o patologie; <sup>2</sup>pazienti in buono stato di salute e senza fattori di rischio

**Tabella 3 - Categorie di pazienti in cui valutare il dosaggio ematico della vitamina D di screening. Adattata da<sup>3</sup>**

GRUPPI	MECCANISMI, PATOLOGIE E FARMACI CORRELATI
Obesi classe III BMI>40	Riduzione espressione epatica CYP2R1, riduzione esposizione al sole per motivi psicologici, abitudini alimentari scorrette, post chirurgia bariatrica
Persone meno esposte al sole	Lavoratori in spazi chiusi o persone costrette a casa, persone istituzionalizzate
Persone affette da patologia cronica debilitante	Diabete, insufficienza renale cronica, sindromi gastrointestinali da malassorbimento, disordini paratiroidei, patologie epatiche croniche
Persone che assumono farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina D	Fenobarbital, carbamazepina, corticosteroidi, nifedipina, rifampicina, spironolattone, ritonavir
Neonati di madri con deficit di vitamina D	Insufficiente apporto di vitamina D durante la vita intrauterina e durante l'allattamento naturale

utilizzati, sia per le prospettive cliniche (livello di cut-off = assenza di esito indesiderato) o le prospettive di salute pubblica (livello di cut-off = assenza di esito indesiderato nel 97,5% degli individui). Sostanzialmente, 20 ng/mL e 12 ng/mL rappresentano le soglie al di sotto delle quali si parla rispettivamente di carenza e di carenza severa nella popolazione generale. Ma in caso di patologie preesistenti, come l'osteoporosi, la soglia sale a 30 ng/mL.

### Come integrare la vitamina D in prevenzione?

Le linee guida della Endocrine Society non si esprimono sulla dose specifica di vitamina D da assumere in questi gruppi pazienti, ma affermano solo che questi pazienti potrebbero trarre beneficio da assunzioni di dosi superiori alla RDA<sup>8</sup>. Ad esempio, la dose di vitamina D utilizzata negli studi in adulti over-75 variava da 400 a 3333 UI al giorno, con una dose media di 900 UI al giorno, quindi una dose di 1000-2000 UI al giorno potrebbe essere una scelta ragionevole per gli anziani. Negli studi sui pazienti con prediabete, è stata invece utilizzata una dose più alta, con una media di 3500 UI di vitamina D al giorno (Tabella 4).

### Modalità e vie di somministrazione della vitamina D

La supplementazione con una dose giornaliera di vitamina D appare lo schema migliore ed è la strategia che conferisce i maggiori benefici in termini di raggiungimento dei valori ottimali, tuttavia, in casi specifici e per superare il problema dell'aderenza e della compliance possono essere indicati schemi di supplementazione a intervalli più lunghi (ad esempio settimanali o mensili). La somministrazione orale di vitamina D resta la via preferita, nello specifico si suggerisce l'utilizzo di colecalciferolo, preferito per motivi di sicurezza e per i requisiti minimi di monitoraggio.

Le forme più attive di Vitamina D dovrebbero essere riservate a condizioni specifiche: il calcifediolo potrebbe essere raccomandato nei pazienti con obesità, sindromi da malassorbimento,

disfunzione del CYP2R1 o in situazioni in cui è auspicabile un rapido raggiungimento della sufficienza di vitamina D, l'uso del calcitriolo dovrebbe essere limitato ai pazienti con attività limitata/assente della 1- $\alpha$ -idrossilasi tubulare renale e nel rachitismo resistente alla vitamina D di tipo 1, rachitismo ipofosfatemico legato all'X e ipoparatiroidismo cronico. La somministrazione parenterale deve essere invece prevista in particolari casi come pazienti con malassorbimento intestinale.

### CONCLUSIONI

Quindi secondo l'Endocrine Society nella maggior parte della popolazione sana le RDA, che forniscono piccole o moderate quantità di vitamina D, sono sufficienti. Questo perché il metabolismo e la fisiologia della vitamina D sono regolati in maniera molto precisa dal nostro organismo. In questo modo l'uso generalizzato di vitamina D in prevenzione nei soggetti sani dovrebbe essere ridimensionato e giustificato solo per un approccio più mirato in presenza di evidenze cliniche solide. È importante ribadire che gli studi sono stati condotti su popolazioni che assumevano già la dose giornaliera raccomandata di vitamina D e che non avevano bassi livelli di vitamina D.

Invece, occorre considerare l'integrazione di vitamina D con dosi più elevate nei pazienti che non soddisfano l'assunzione giornaliera raccomandata tramite la dieta o l'esposizione al sole (es. pazienti istituzionalizzati) o in gruppi di pazienti con particolari patologie, come i soggetti con condizioni di malassorbimento (es. morbo di Crohn, colite ulcerosa, malattia infiammatorie intestinali o portatori di bypass gastrico postoperatorio) e pazienti che assumono farmaci per l'osteoporosi.

Inoltre, uno screening a tappeto nella popolazione sana dei livelli ematici di vitamina D non è considerato un approccio clinico giustificato dalle evidenze scientifiche, mentre il dosaggio della vitamina D deve essere riservato alle popolazioni a rischio. Al momento, non esiste una terapia standard e l'integrazione di

**Tabella 4 - Dosaggi consigliati per l'integrazione empirica di vitamina D. Adattata da<sup>4</sup>**

	TIPOLOGIA	DOSAGGIO UTILIZZATO NEI TRIAL
Bambini e adolescenti 1-18 anni	Cibi fortificati, multivitaminici contenenti vitamina D e/o assunzione di integratori di vitamina D (capsule o gocce)	300-2000 UI/die
Anziani >75 anni	Cibi fortificati, multivitaminici contenenti vitamina D e/o assunzione di integratori di vitamina. Preferibilmente basse dosi giornaliere	400-3333 UI/die (dose media 900 UI)
Gravidanza	Cibi fortificati, multivitaminici contenenti vitamina D e/o assunzione di integratori di vitamina D (pillole o gocce)	600-5000 UI/die
Adulti con prediabete	Incremento con dosi giornaliere associato al cambiamento dello stile di vita	842-7543 UI/die (dose media 3500 UI)

vitamina D va modulata in base alla severità della carenza. Sono necessari ulteriori studi per indagare gli effetti della vitamina D in relazione ai diversi livelli di 25(OH)D e l'efficacia delle diverse tipologie di supplementazione sia per il raggiungimento di risultati biochimici che per ottenere gli effetti scheletrici ed extra-scheletrici della vitamina D.

### Bibliografia

1. Bouillon R, et al. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18:96-110.
2. Latic N, et al. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure. *Int J Mol Sci* 2020;21:6483.
3. Giustina A, et al. Consensus statement on Vitamin D status assessment and supplementation: whys, whens, and hows. *Endocr Rev* 2024 45:625-54.
4. Demay MB, et al. Vitamin D for the prevention of disease: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109:1907-47.
5. Thanapluetiwong S, et al. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2020;99: e21506.
6. Aloia JF, et al. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation in African American women. *Arch Intern Med* 2005;165:1618-23.
7. Shah VP, et al. A systematic review supporting the Endocrine Society clinical practice guidelines on vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109:1961-74..
8. Munns CF, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:394-415.