

# APPROPIATEZZA PRESCRITTIVA UN CONFRONTO TRA PRATICA CORRENTE E STANDARD

## Ascesa di consumi e prescrizione di Vitamina D

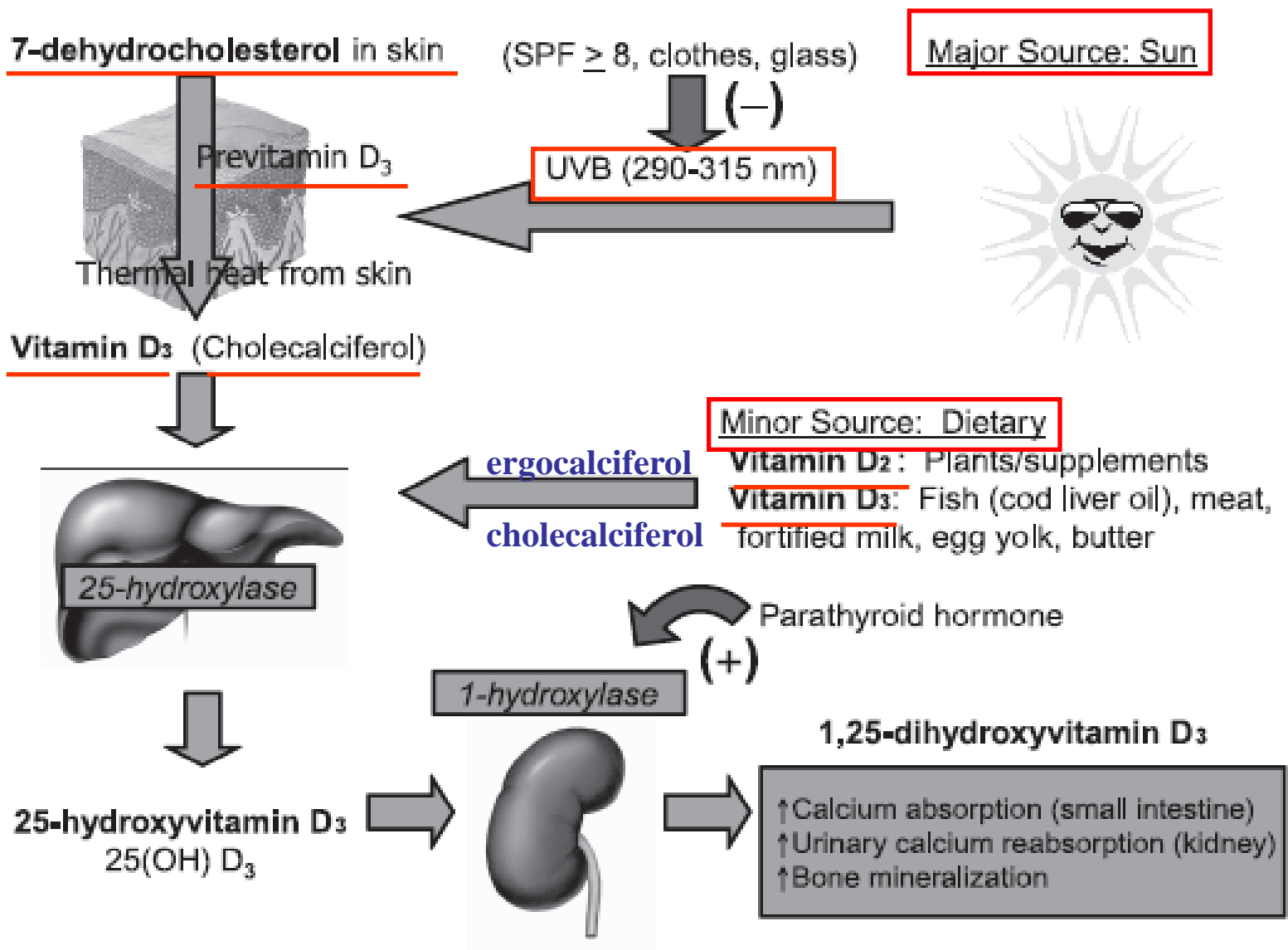
Dott.ssa Rosetta Podda U.O. Nefrologia e Dialisi

## Cosa sta succedendo ?

«Dati nazionali riguardanti l'andamento della spesa farmaceutica: la Sardegna è risultata la regione più spendacciona e per alcuni farmaci, la nostra Ogliastra era in testa alla classifica, e quindi primi in Italia....»



# La sintesi e il destino della vitamina D



## Vitamina D fonti: Dieta

- pesce (fegato di merluzzo, salmone, pesce spada)
- tuorlo d'uovo
- burro
- fegato
- Prodotti fortificati di vit D

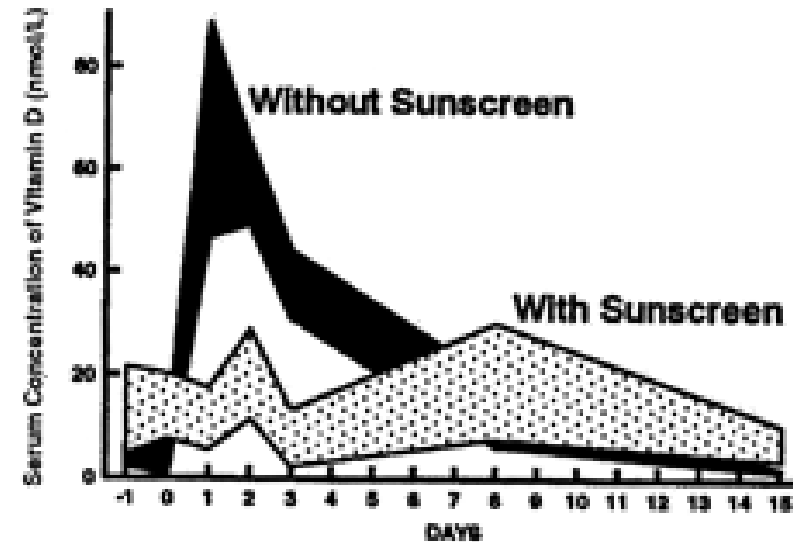
**Media della dieta occidentale fornisce meno del 10% del totale della Vitamina D necessaria**

**Vitamin D<sub>3</sub> livelli (nmol/L) dopo una Singola esposizione alla luce del sole (UVB).**

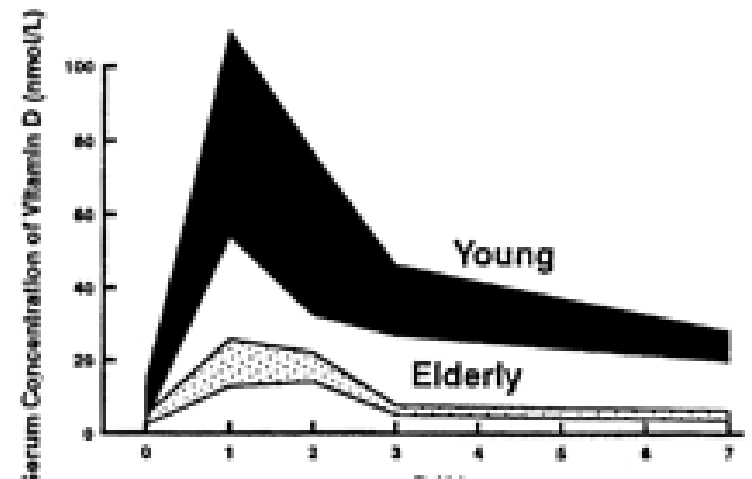
L'efficacia della sintesi della Vit D<sub>3</sub> dipende:

- pigmentazione cutanea (melanina)
- creme protettive
- angolo raggi solari (bassa produzione da novembre a marzo < 35° latitudine)
- abiti (grado di copertura)

**Holick et al. Am J Clin Nutr 1994**



**Esposizione corpo intero**





# Livelli di 25 (OH)D nel plasma (Linee Guida)

nmol/l	ng/ml	Interpretazione
<25	<10	Grave carenza
25-50	10-20	Carenza
50-75	20-30	Insufficienza
75-125	30-50	Range ideale
125-375	50-150	Possibili effetti indesid.
>375	>150	Intossicazione

<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub></b>	25-45 pg/ml	60-110 pmol/l	<b>&lt; 4 h emivita</b>
--	-------------	---------------	-------------------------

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> Le concentrazioni sono 1000 volte meno

**25(OH)D<sub>3</sub> è una misura dello stato di intossicazione della vitamina.**

# Deficienza di Vitamina D induce

- **Riduce BMD** (Khaw BMJ 1992)
- **Alta frequenza di fratture del femore** (LeBoff, JAMA 1999)

## La deficienza di Vitamina D è associata a un incremento del rischio: di tumori

- **Colon-retto** (Garland, Lancet 1989; Tuohimaa, Int J Cancer 2004):  $25(\text{OH})\text{D}_3 < 20 \text{ ng/ml} \rightarrow \text{RR} = 2$
- **Prostata** (Hanchette, Cancer 1992; Luscombe, Lancet 2001, Grant, Cancer 2002): Incremento incidenza negli stati del nord US ed in soggetti con ridotta esposizione alla luce solare.
- **Mammella** Grant, Cancer 2004 e 2004): Incremento dell'incidenza negli stati del nord europa.

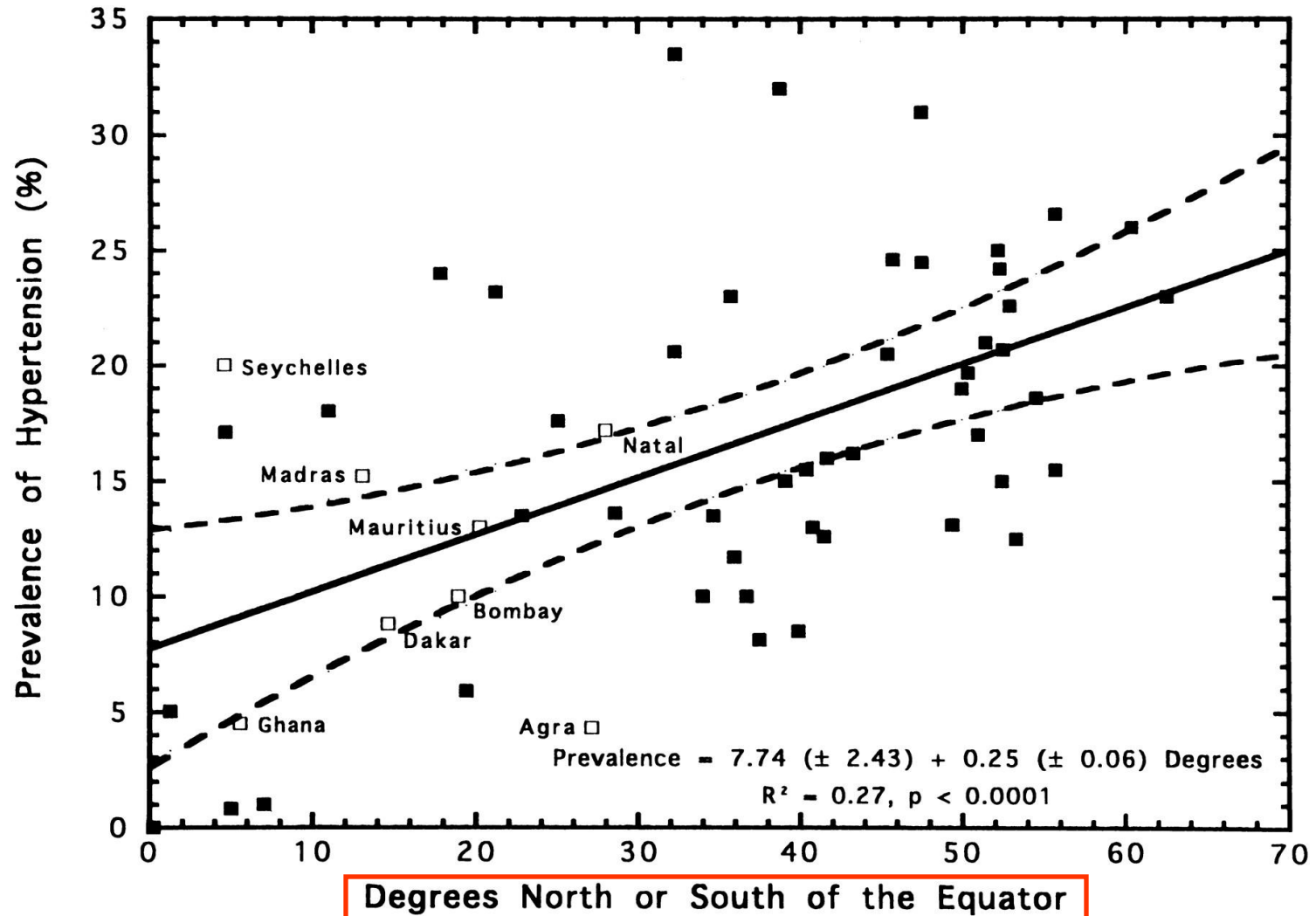


## Altri effetti della vitamina D

- **Apparato Juxtaglomerulare** (Li et al. JCI 2002). La 1-25 vitamina D inibisce l'espressione della renina e angiotensina.
- **Sulle cellule muscolari lisce** (Li et al. JCI 2002). Blocca la proliferazione delle cellule muscolari lisce.

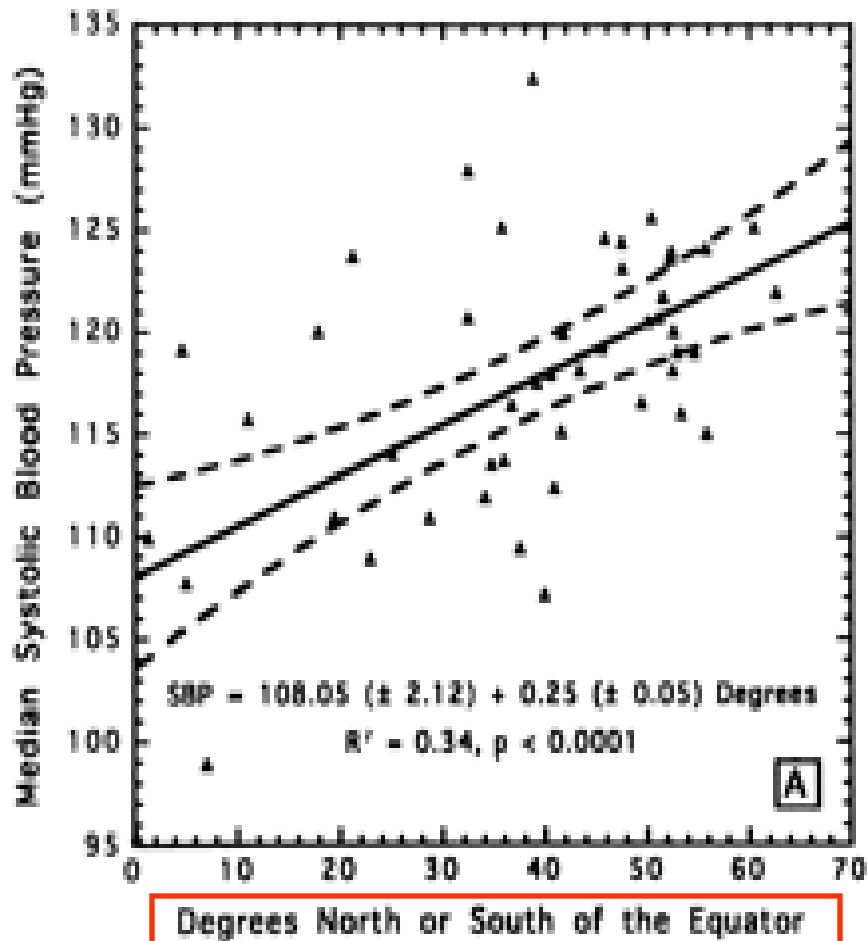
Questi effetti influenzano la PA sistemica

# Prevalenza geografica dell'ipertensione

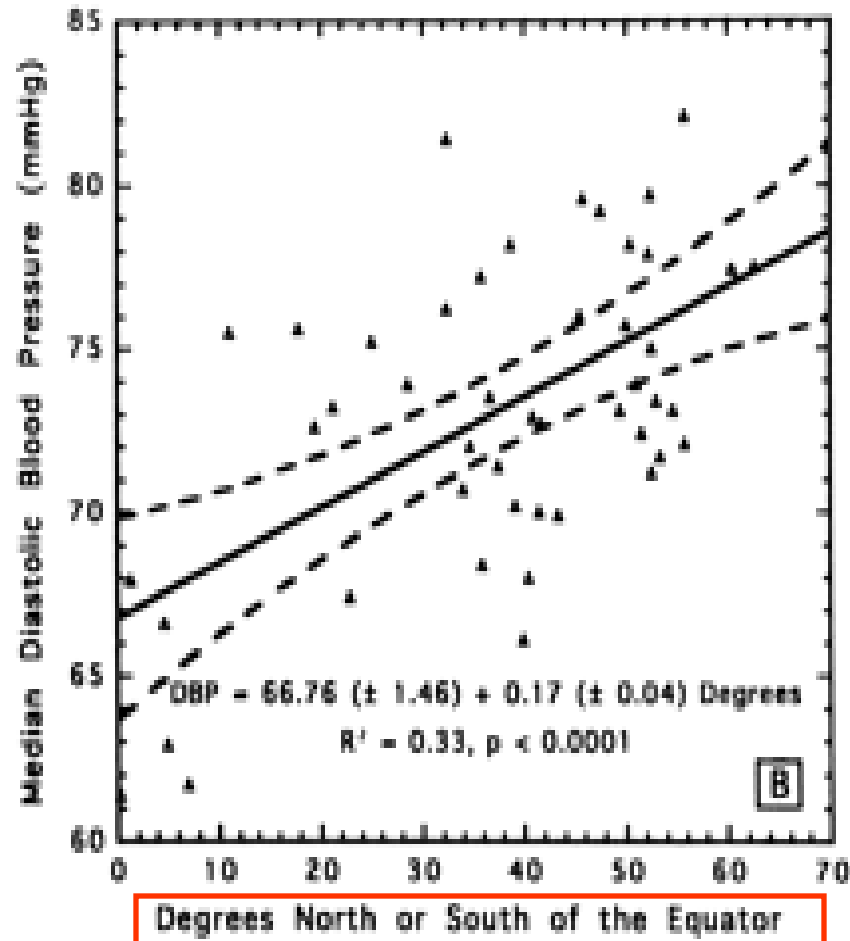


# Gradi di Latitudine e Pressione arteriosa

## Systolic



## Diastolic

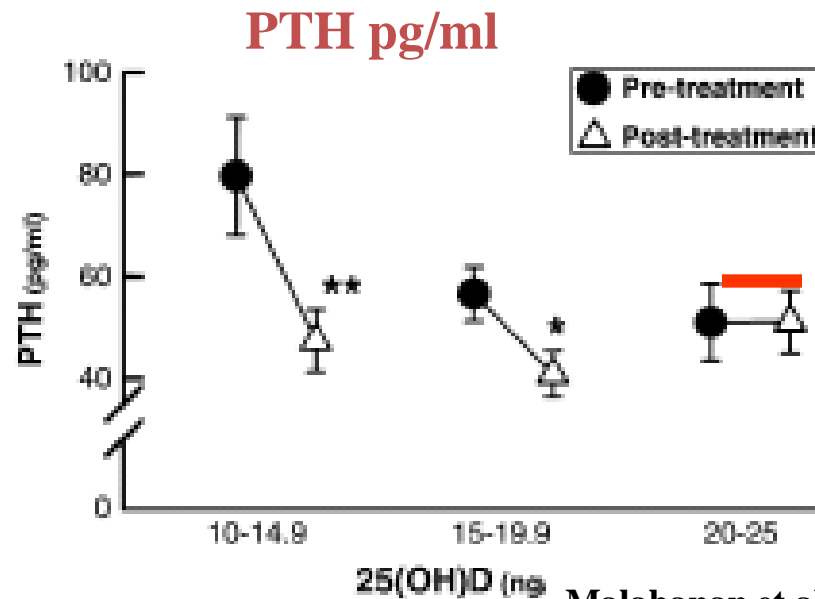
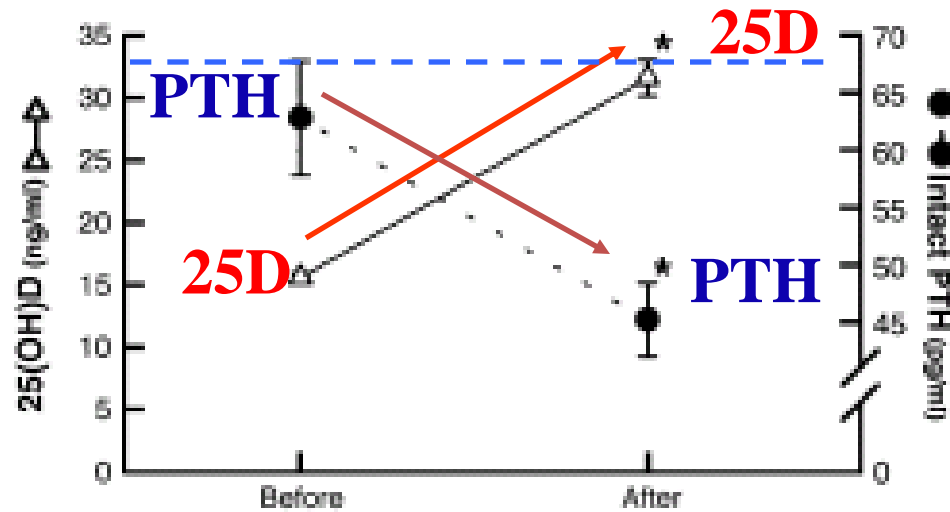


## Altri effetti della vitamina D

- **Iperparatiroidismo Secondario** (Bouillon AJCN 1987, Khaw BMJ 1992, Ooms JCEM 1995) e **contribuisce** all'iperparatiroidismo secondario in **CKD**

# Trattamento della deficienza di Vitamina D

Livelli di 25D e PTH dopo 50.000 U/w di VitD2 (per 8 w) in normali

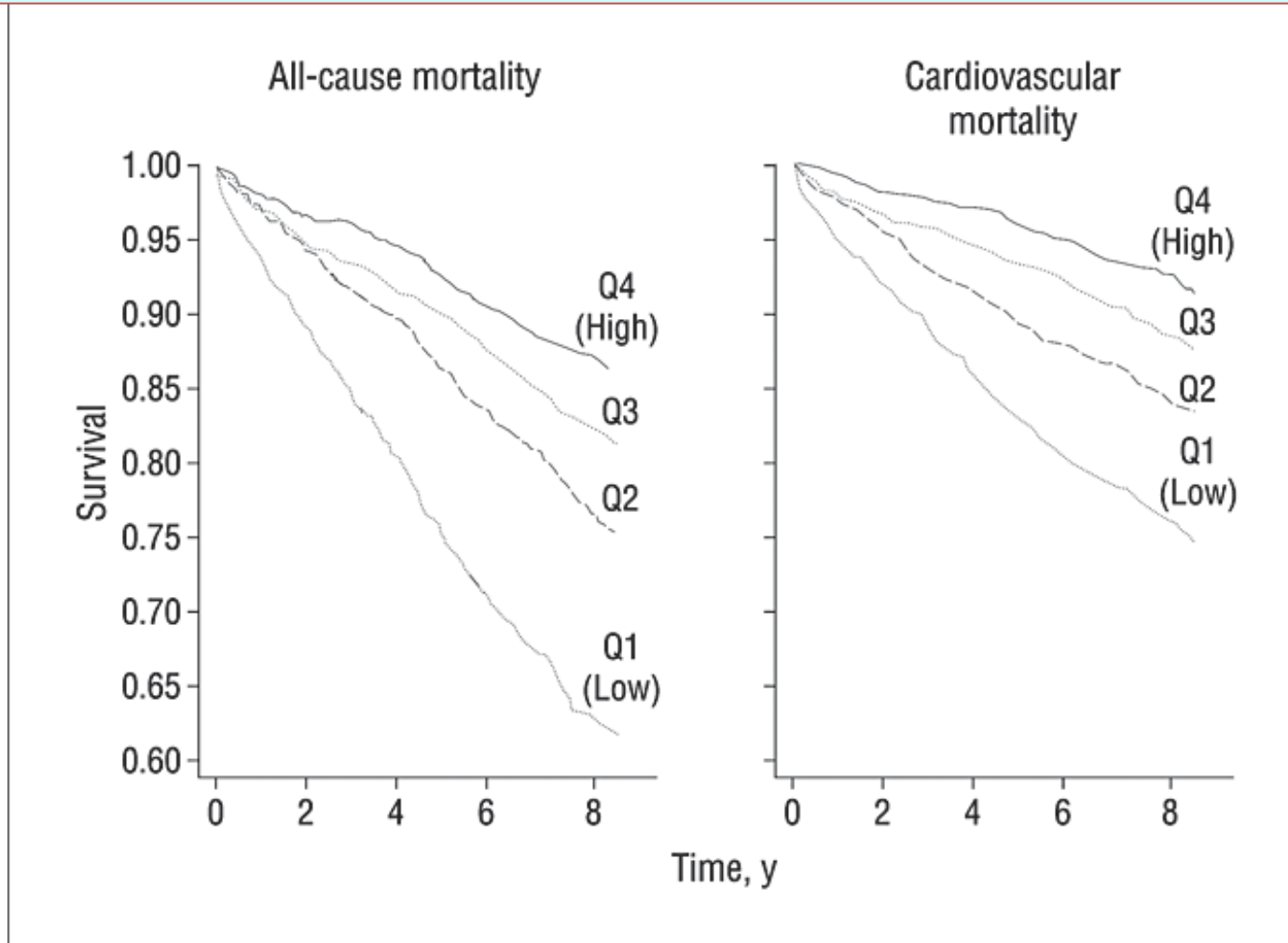


**Decremento del PTH**  
**dopo correzione**  
**dei bassi livelli di 25D**



# Mortalità e quartili di 25-hydroxyvitamin D

**3.258 pts arruolati dopo angiografia coronarica**  
**Mediana follow up 7.7 anni**



## Supplementazione di Vitamina D riduce il rischio di sviluppare

- **Diabete tipo I** (Hypponen, Lancet 2001): 2.000 U/d di Vit D<sub>3</sub> nel 1<sup>o</sup> anno di vita ha ridotto l' RR dell' 80% .
- **Artrite Reumatoide** (Merlino, Arthritis Rheum 2004).
- **Sclerosi Multipla** (Mahon, J Neuroimmunol 2003, Munger, Neurology 2004)
- **Miopatia** (, J Neuroimmunol 2013, Munger, Neurology 2004)

## La nostra esperienza.....

- ✓ Abbiamo valutato lo stato della 25(OH)vit.D nei pazienti in emodialisi
- ✓ evidenziato i fattori di rischio associati a una probabile deficienza.



## Gruppi 25(OH)D

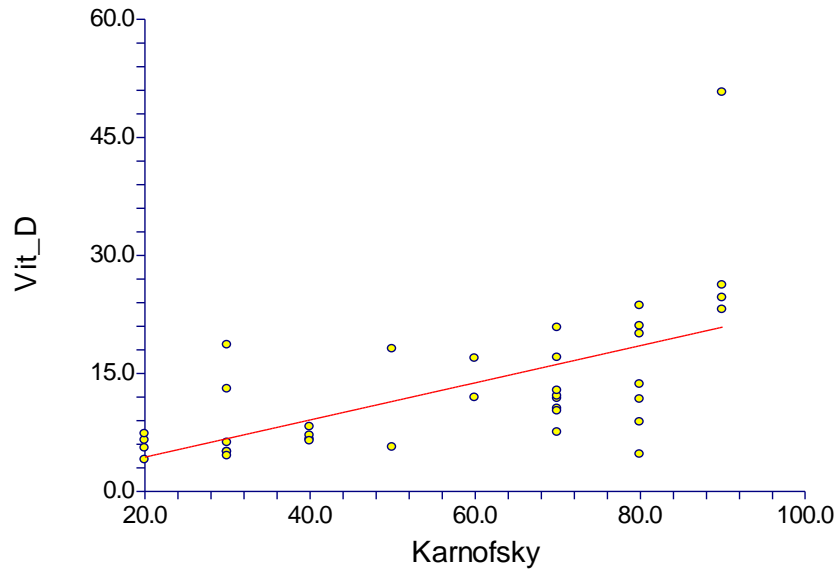
1. **gruppo 1**, con adeguata concentrazione di 25(OH)vit.D ( $>30 \mu\text{g/ml}$ ,  $>75 \text{ nmol/L}$ );
2. **gruppo 2**, con insufficiente depositi di 25(OH)vit.D (tra  $15$  e  $30 \mu\text{g/ml}$ -  $25$  e  $75 \text{ nmol/L}$ );
3. **gruppo 3**, con severa deficienza di 25(OH)vit.D ( $\leq a 15 \mu\text{g/ml}$ -  $<25 \text{ nmol/L}$ ).

## Frequenza di distribuzione dei pazienti nei tre gruppi secondo i livelli sierici di calcidiolo

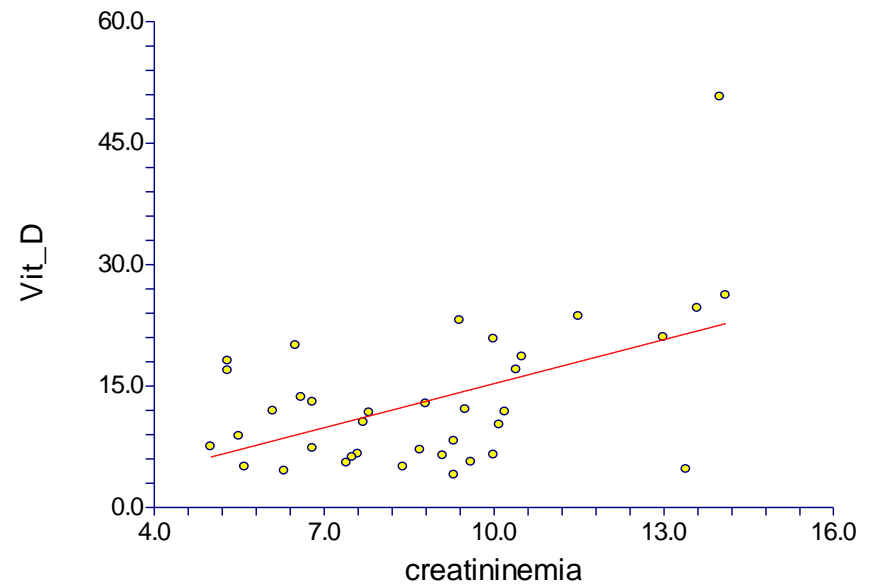
	<b>gruppo 1</b> (Vit d >30ug/ml)	<b>gruppo 2</b> (Vit d tra 15-30 ug/ml)	<b>gruppo 3</b> (Vit d ≤15ug/ml)	<b>Totali</b> <b>37 (100%)</b>
<b><u>N° Maschi e (%)</u></b>	<b>1(100%)</b>	<b>9(81,8%)</b>	<b>14 (56%)</b>	<b>24(64,8%)</b>
<b><u>N° Femmine e (%)</u></b>	<b>0 (0%)</b>	<b>2(18,2%)</b>	<b>11(44%)</b>	<b>13(35,2%)</b>
<b><u>Totale</u></b>	<b>1 (100%)</b>	<b>11(32,4%)</b>	<b>25(56%)</b>	<b>37(100%)</b>

# Correlazione tra 25(OH)D I. Karnofsky, albumina, creatininemia

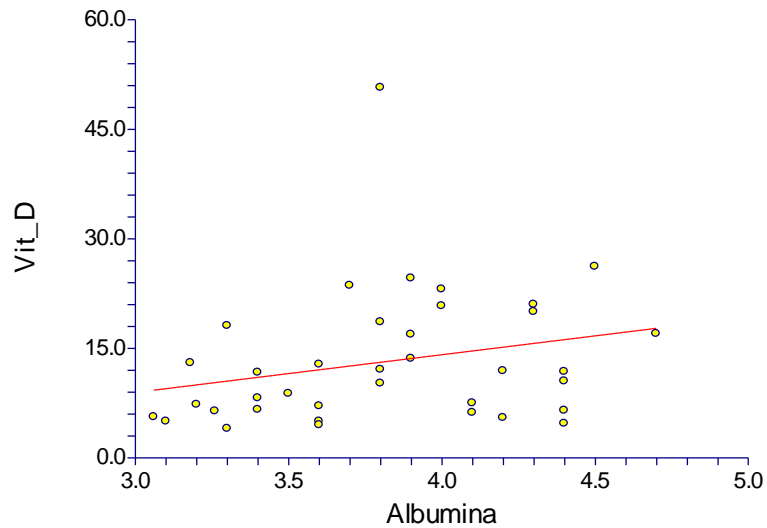
Vit\_D vs Karnofsky



Vit\_D vs creatininemia



Vit\_D vs Albumina



# Stima della dose terapeutica e di mantenimento (Linee Guida SIOMMMS)

<b>Valore basale e presunto stato carenziale</b>	<b>Dose terapeutica cumulativa di Vit.D</b>	<b>Dose giornaliera di mantenimento</b>
<b>&lt;10 ng/ml</b>	<b>600000</b>	<b>2.000</b>
<b>10-20 ng/ml</b>	<b>400000</b>	<b>1.000</b>
<b>20-30 ng/ml</b>	<b>100000</b>	<b>800</b>

## Dosaggi Vitamina D

- Colecalciferolo 100.000 U.I : innalza di 10 ng/ml i livelli di 25OHD per 3 mesi
- Colecalciferolo 300.000 U.I : mantiene livelli superiori a 32 ng/ml per almeno due mesi
- *Allungando a più di una settimana l'intervallo tra le somministrazioni, in genere sono necessarie dosi maggiori di vitamina D per ottenere l'equivalenza.*
- Dosi di 600 U.I die x 7 giorni = 4200 U.I
- la dose mensile  $600 \times 30 = 18.000$  U.I è insufficiente

# Quale vitamina D?

- La forma preferibile di Vitamina d da utilizzare è la D3(colecalciferolo) per os.
- Per le caratteristiche lipofile della vitamina D3 l'assorbimento è maggiore se viene assunta con un pasto contenente grasso
- Il ricorso alla forma 1 alfa idrossilata è giustificata solo in presenza di una grave compromissione della fisiologica attività 1 alfa idrossilasica renale (I.R.C di grado medio – grave ), nell'ipoparatiroidismo, gravi condizioni di malassorbimento intestinale.

## Ma quale Vitamina D utilizzare?

- ✓ Il calcitriolo ha un'emivita brevissima, alcune ore, non è possibile lo stoccaggio, bisogna somministrarlo due volte al giorno.
- ✓ Quindi utilizzare i metaboliti attivi 1'alfaidrossilati è ingiustificato, richiede il monitoraggio periodico di calcemia e calciuria: non è adatto per la prevenzione dell'ipovitaminosi D
- ✓ La forma di vitamina D idrossilata solo in posizione 25 (calcifediolo) non è un metabolita attivo, la sua emivita biologica è di qualche settimana, può prestarsi in alternativa al colecalciferolo nella somministrazione settimanale.

## Ma quale Vitamina D utilizzare?

- ✓ La somministrazione del Colecalciferolo è sicura perché solo la quantità necessaria all'organismo momento per momento (regolata da PTH, Ca, P) viene idrossilata e quindi trasformata nell'ormone attivo
- ✓ Per questo può essere prescritta anche senza aver preliminarmente controllato i livelli sierici di 25OHD



## Cosa prescrivere?

- ✓ Colecalciferolo 10.000 U.I x ml flacone da 10 ml= 100.000 U.I costo circa 5 euro (costo di un flacone da 25.000 U.I
- ✓ Colecalciferolo 100.000 U.I cf da 6 fiale costo circa 5 euro per una terapia annuale..
- ✓ Colecalciferolo 300.000 U.I : 2 fiale .... Costo 3,50 euro
- ✓ Colecalciferolo 50.000 U.I : pratico nei pazienti anziani che non possono contare le gocce.... Costo 8 euro
- ✓ Calcifediolo , costo 5 euro circa , terapia per due mesi.....

## NOTA AIFA 79

prima di avviare la terapia con i farmaci antifratturativi, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con Sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati).....

## Prevenire l'osteoporosi

- ✓ Intervento non farmacologico: dieta, attività fisica ;
- ✓ Eliminare i fattori modificabili (fumo, abuso di alcool, rischi ambientali di cadute)
- ✓ Una dieta adeguata con giusto apporto di Vitamina D ma anche equilibrata con corretto apporto di proteine, carboidrati e lipidi possono essere utili per ottimizzare il picco di massa ossea in età giovanile.

# Conclusioni

- ✓ Severo deficit di Vitamina D in Italia , ancor più severo in Sardegna
- ✓ Non potendo assicurare un adeguato apporto di Vitamina D con la dieta è indispensabile attuare programmi di prevenzione della carenza
- ✓ Per ottenere un effetto antifratturativo occorre garantire una dose giornaliera di vitamina d pari a 800-1000 U.I e livelli sierici di 25OHD > a 30 ng/ml
- ✓ In corso di terapia con antiriassorbitivi è necessario correggere il deficit di vitamina D altrimenti si riduce l'efficacia degli stessi sia in termini densitometrici che di prevenzione delle frattura

Grazie mille per l'attenzione.....

