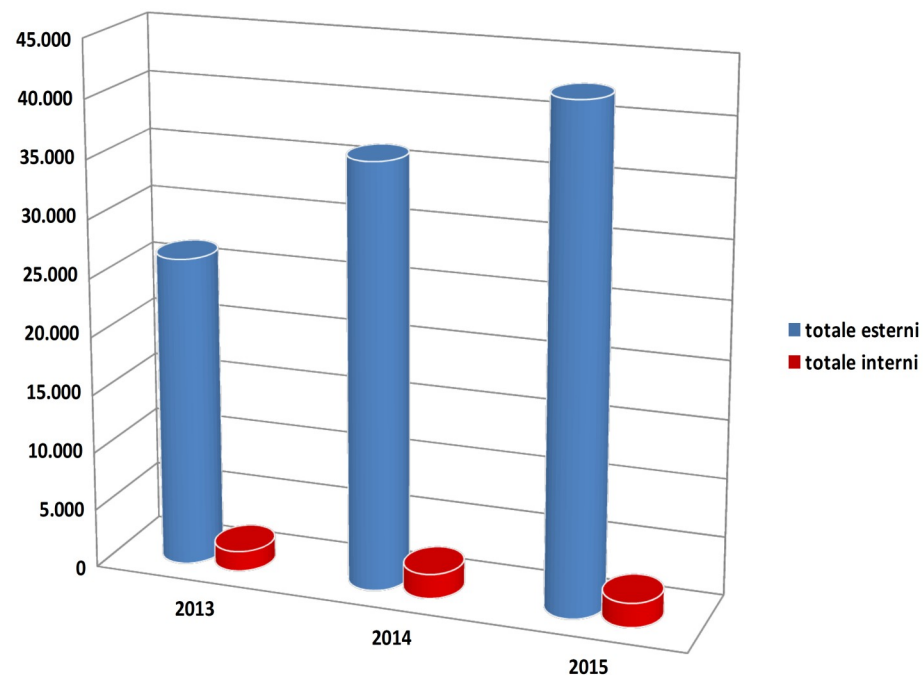




La maggiore attenzione diagnostica all'ipovitaminosi D e la relativa prevenzione hanno determinato negli ultimi anni un **incremento delle richieste della determinazione laboratoristica della vitamina D** nella popolazione generale.

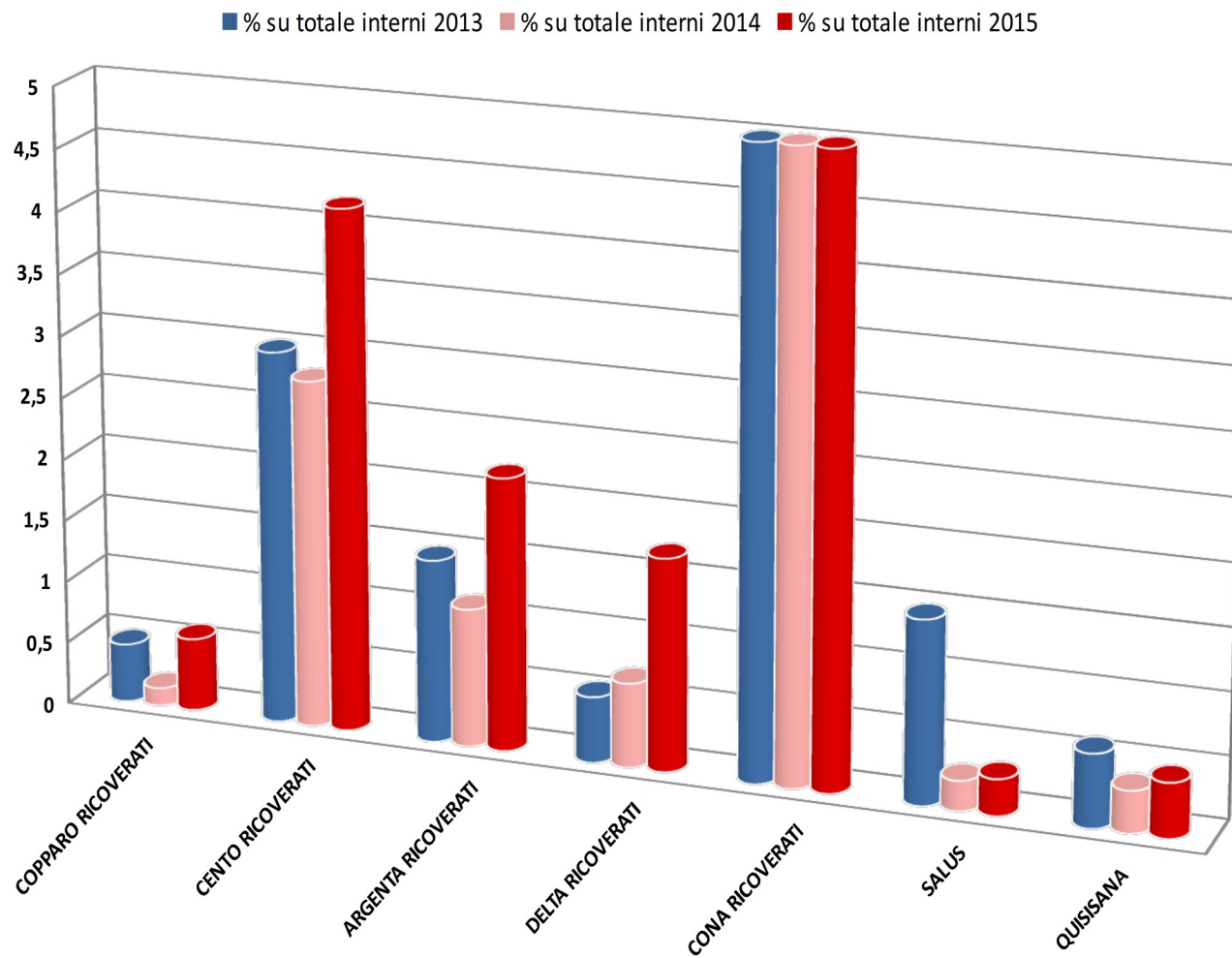
	2013	2014	2015
ESTERNI	26.195	35.776	41.954
Amb.Cona	273	330	413
INTERNI	1.703	2.077	2.053
TOTALE	28.173	38.183	44.420

Residenti Provincia Ferrara 354.073



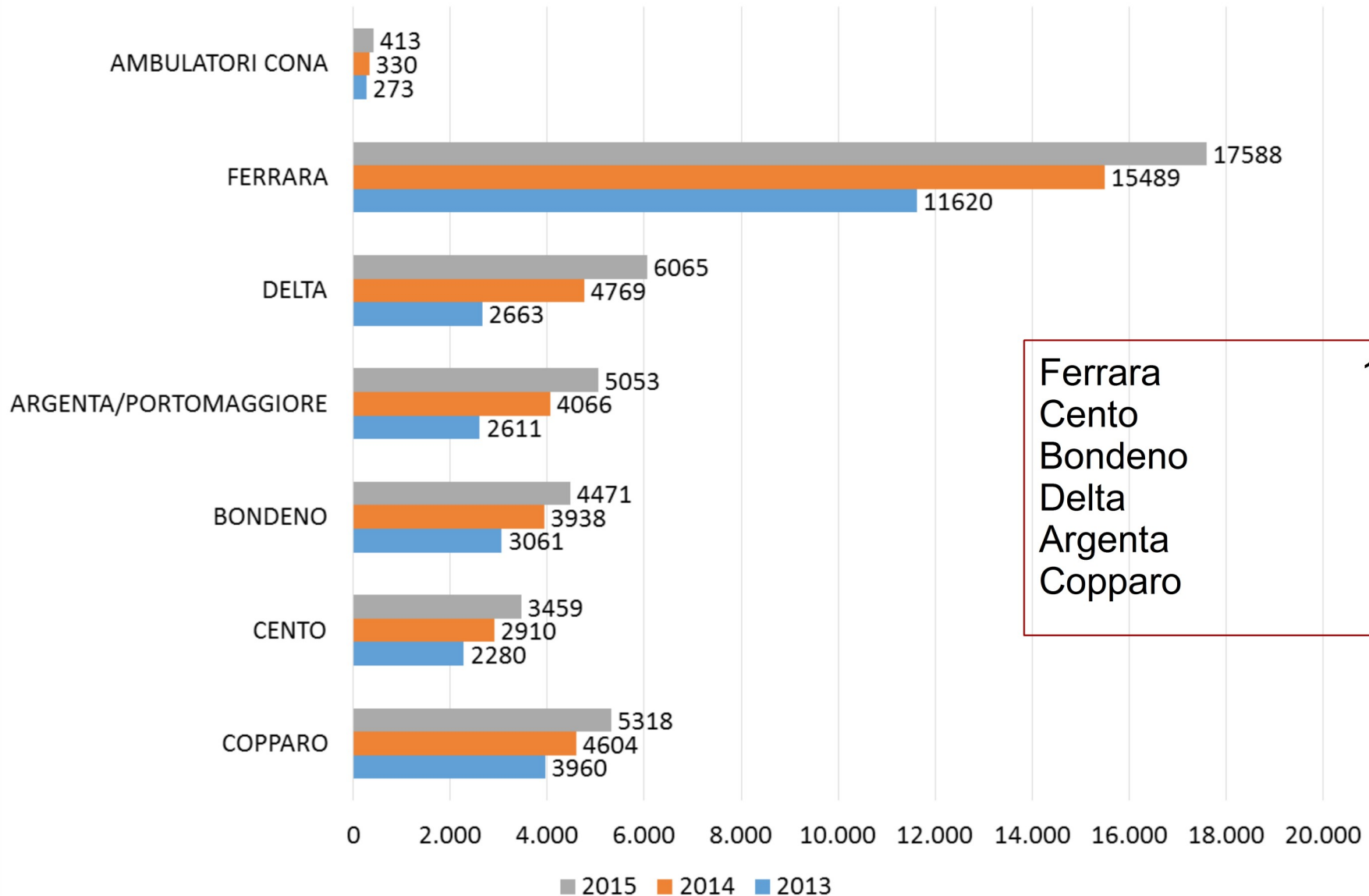


Distribuzione delle richieste di vitamina D degli INTERNI in valore assoluto e scala ingrandita





Nr esami dosaggio vitamina D per esterni per centro



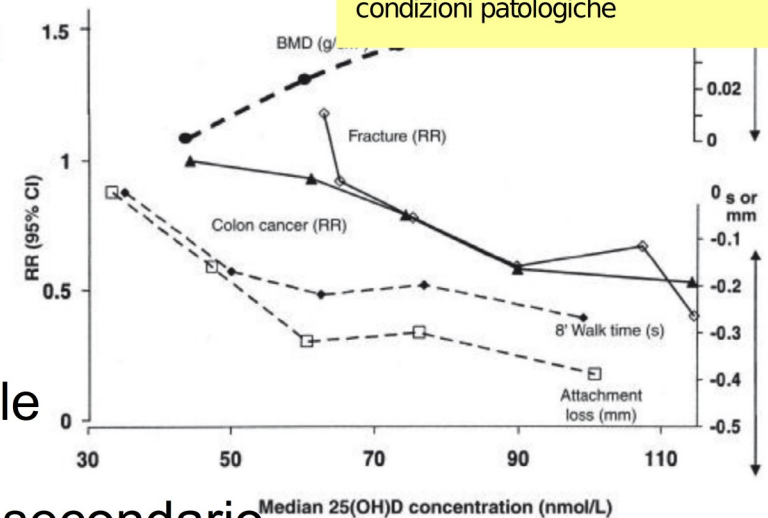
Ferrara	136.041
Cento	35.837
Bondeno	14.724
Delta	60.015
Argenta	44.213
Copparo	16.759



Ricerca di stati carenziali di vitamina D

Le principali indicazioni cliniche al dosaggio di 25(OH) vitamina D sono le seguenti:

- Pazienti con diagnosi accertata di rachitismo o osteomalacia
- Pazienti con diagnosi accertata di osteoporosi
- Insufficienza renale cronica
- Insufficienza epatica
- Sindromi cliniche da malassorbimento intestinale
- Iperparatiroidismo primitivo-Iperparatiroidismo secondario
- Cadute frequenti nell'anziano
- Assunzione cronica di farmaci che inducono ipovitaminosi D: antiepilettici (fenobarbital), glucocorticoidi, antifungini, antivirali per HIV, colestiramina).





Determinazione della 25-idrossivitamina D [25 (OH) vitamina D]

Sebbene le tecniche di dosaggio non siano tuttora adeguatamente standardizzate, il dosaggio della 25(OH)vitamina D sierica rappresenta il metodo più accurato per stimare lo stato di riserva vitaminica D nell'organismo.

Il dosaggio della 25(OH)vitamina D viene attualmente eseguito con tre obiettivi clinici:

- **Come screening per i potenziali deficit vitaminici**
- **Per valutarne i livelli in pazienti con segni e/o sintomi di sospetta tossicità**
- **Per il monitoraggio nei pazienti che assumano reintegrazione vitaminica**



Criteri di appropriatezza della richiesta di 25 (OH) Vitamina D

La determinazione dei livelli di 25(OH)vitamina D è appropriata **solo in pazienti con condizioni associate a rischio di carenza.**

NON risulta indicata come esame di routine o per screening generalizzato in individui che non appartengano a categorie a rischio.

NON ci sono indicazioni per una sua determinazione nella valutazione clinica delle varie attività extra-scheletriche identificate negli studi più recenti.



QUANDO DOSARE LA VITAMINA D?

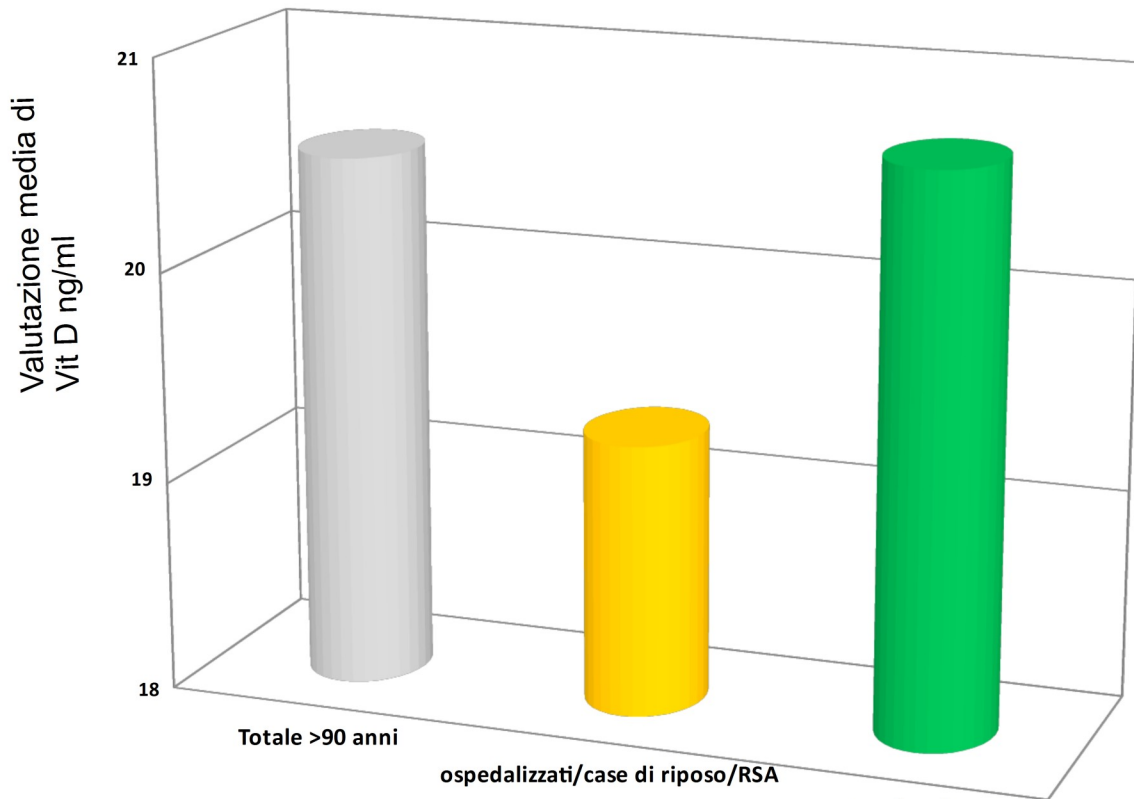
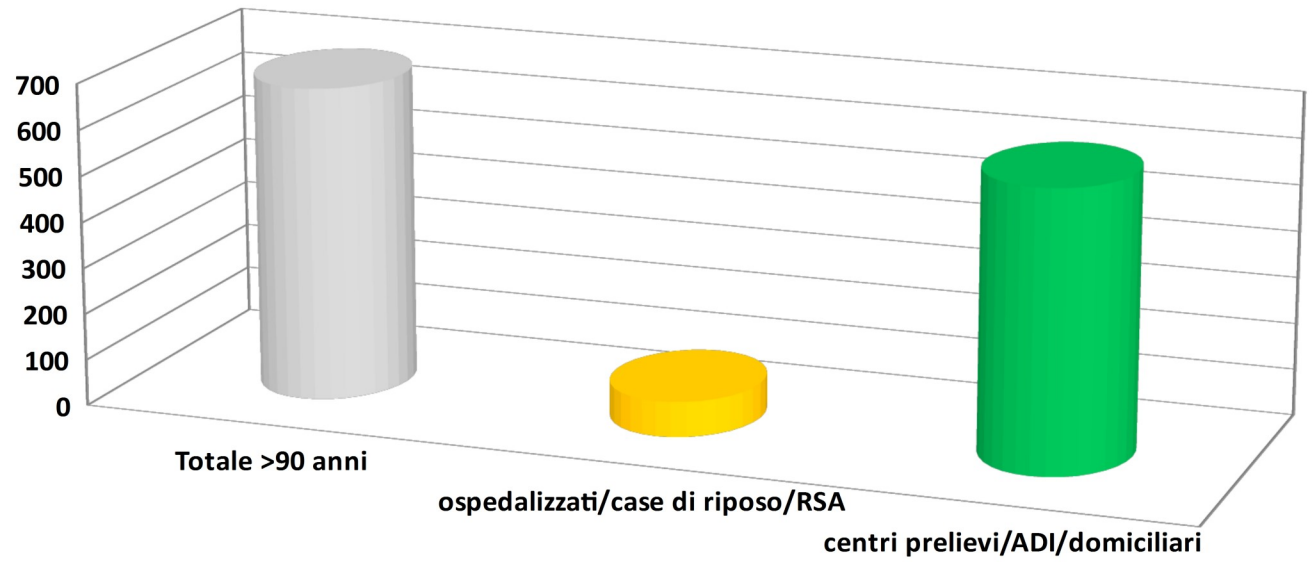
Dipende.....

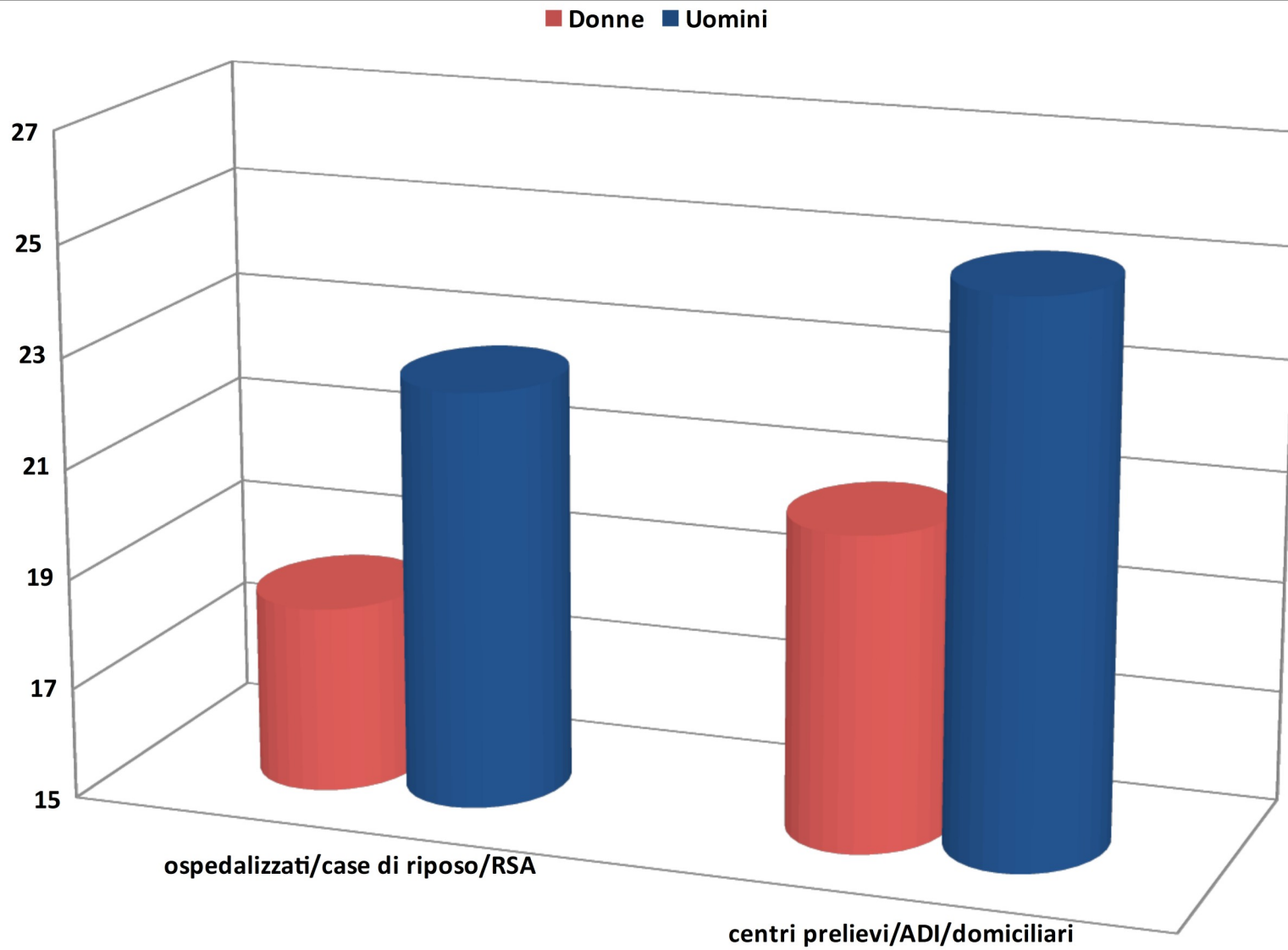
SEMPRE in pazienti nei quali esista il fondato sospetto clinico di una carenza (incremento di PTH, sintomi neuromuscolari, mialgie gravi)

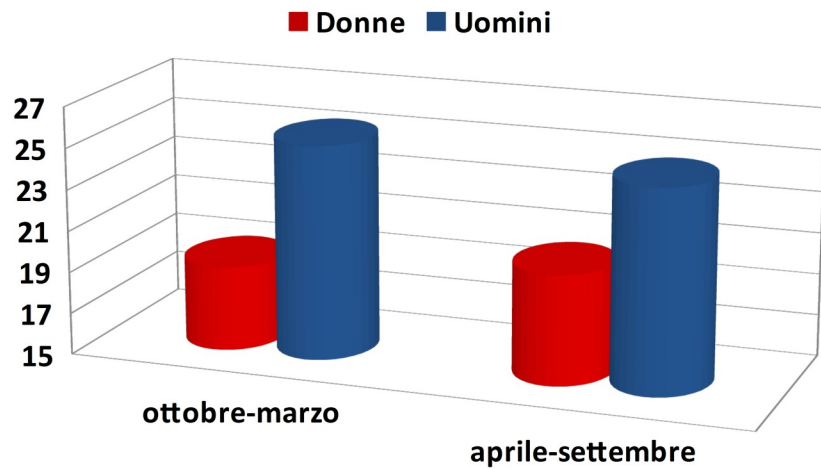
TALVOLTA in asintomatici con condizioni predisponenti, in caso di apporto alimentare ed esposizione solare insoddisfacente

MAI negli anziani residenti in strutture protette. In questi soggetti è sempre indicata una supplementazione vitaminica

MAI nei pazienti in cura con agenti remineralizzanti, in quanto la supplementazione è comunque prevista dagli usuali schemi terapeutici

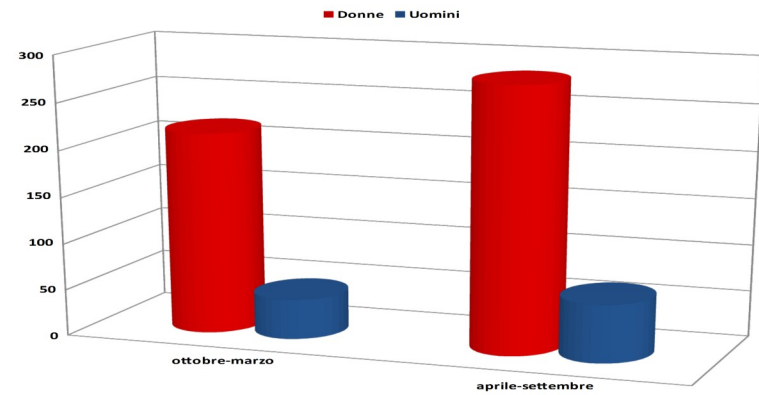




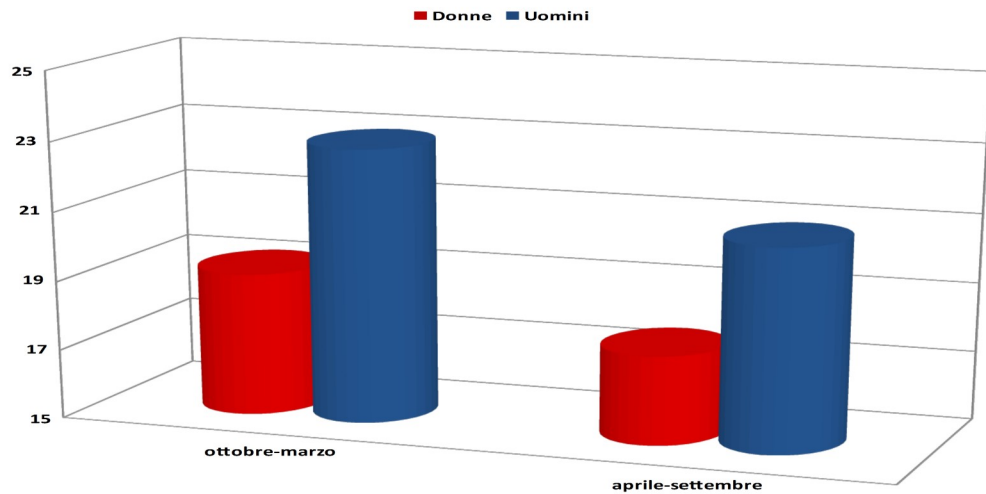


Valore medio di vitD3 (ng/ml)

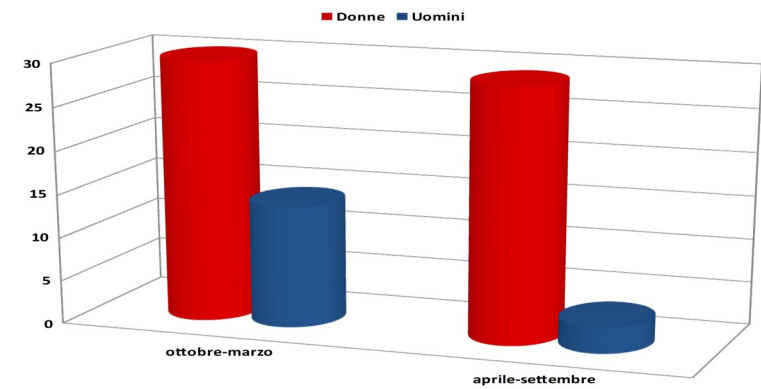
CENTRI PRELIEVI/DOMICILIARI



n. richieste >90 anni (2015)



OSPEDALIZZATI/CASE DI RIPOSO/RSA





Screening? Assolutamente no

L'impiego del dosaggio della vitamina 25(OH)D è un indicatore ottimale dello stato di replezione di vitamina D nell'organismo e pertanto è stato considerato come possibile test di screening.

Non esistono studi che abbiano valutato in modo appropriato l'efficacia di uno screening nella popolazione generale

Non esistono dati a favore del fatto che il riconoscimento precoce dell'ipovitaminosi e la sua correzione possano migliorare il senso di benessere e il rischio di frattura nella popolazione non istituzionalizzata

Il dosaggio della Vitamina D su persone non a rischio quindi non dovrebbe essere eseguito

Costo
90% dei campioni "anomali"
Coefficienti di variabilità del test
Intervalli di riferimento





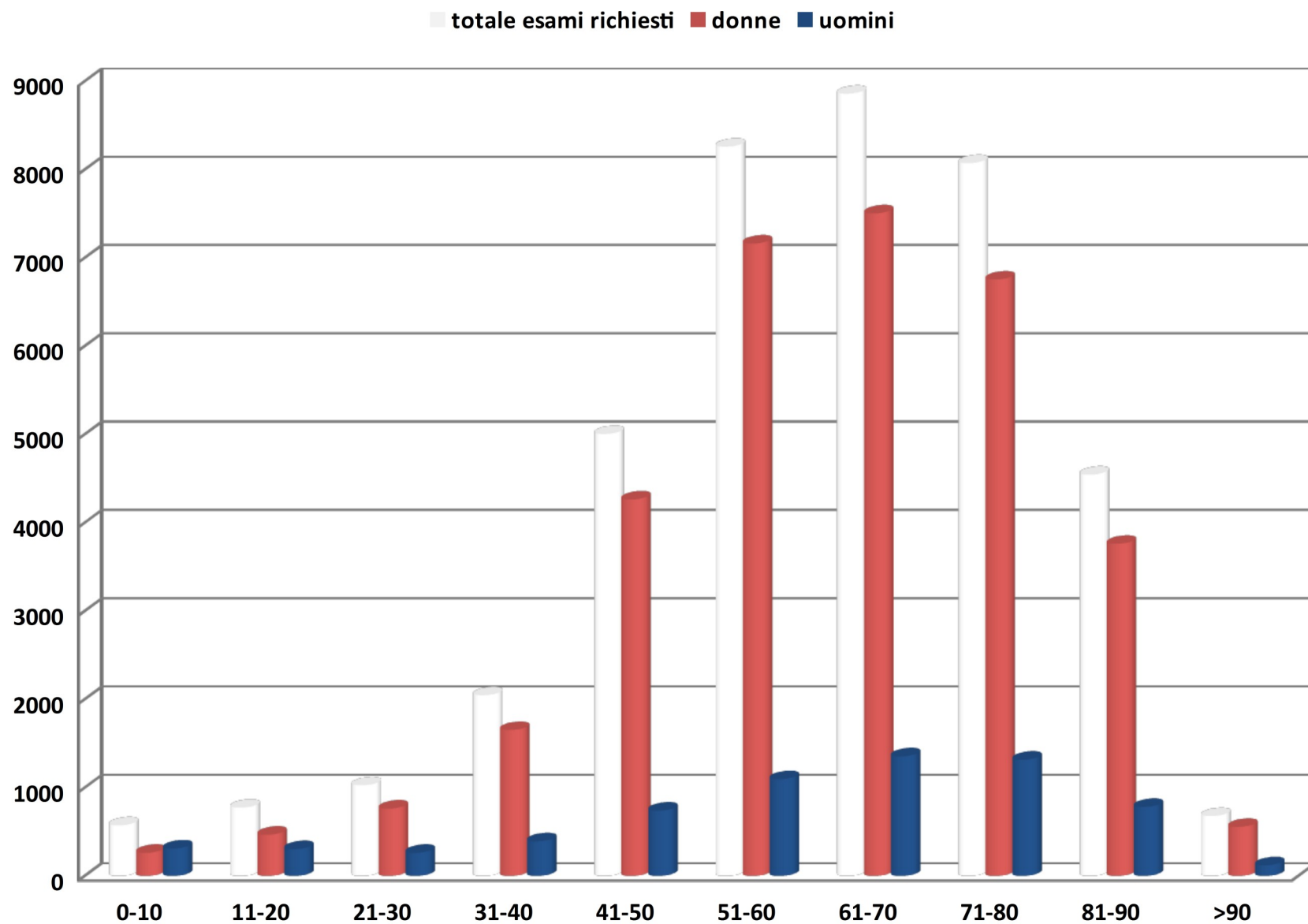
Ai fini della prevenzione dell'ipovitaminosi D nella popolazione adulta, in assenza di condizioni patologiche specifiche e fattori di rischio per la carenza vitaminica, è quindi ragionevole

stratificare la popolazione per età

- Soggetti < 60 anni e normale esposizione solare, non risulta indicato eseguire controlli per verificare un eventuale stato di insufficienza e quindi neppure di supplementi.
- Soggetti 60-70 anni, e normale esposizione si può ritenere che non esista uno stato di insufficienza. Giustificato in caso contrario. Una supplementazione "in cieco" con 600-1000 UI/die appare anche accettabile, una volta escluse le condizioni in cui la vitamina D può essere controindicata (rischio di sovradosaggio).
- Soggetti > 70 anni (ed in maniera crescente con l'avanzare dell'età) che non assumano supplementi, la carenza ha prevalenza vicina al 100%. In questi casi, laddove non sia indispensabile il controllo della 25(OH) per concomitanti condizioni patologiche, si può intraprendere trattamento empirico reintegrativo senza effettuare un dosaggio preliminare.

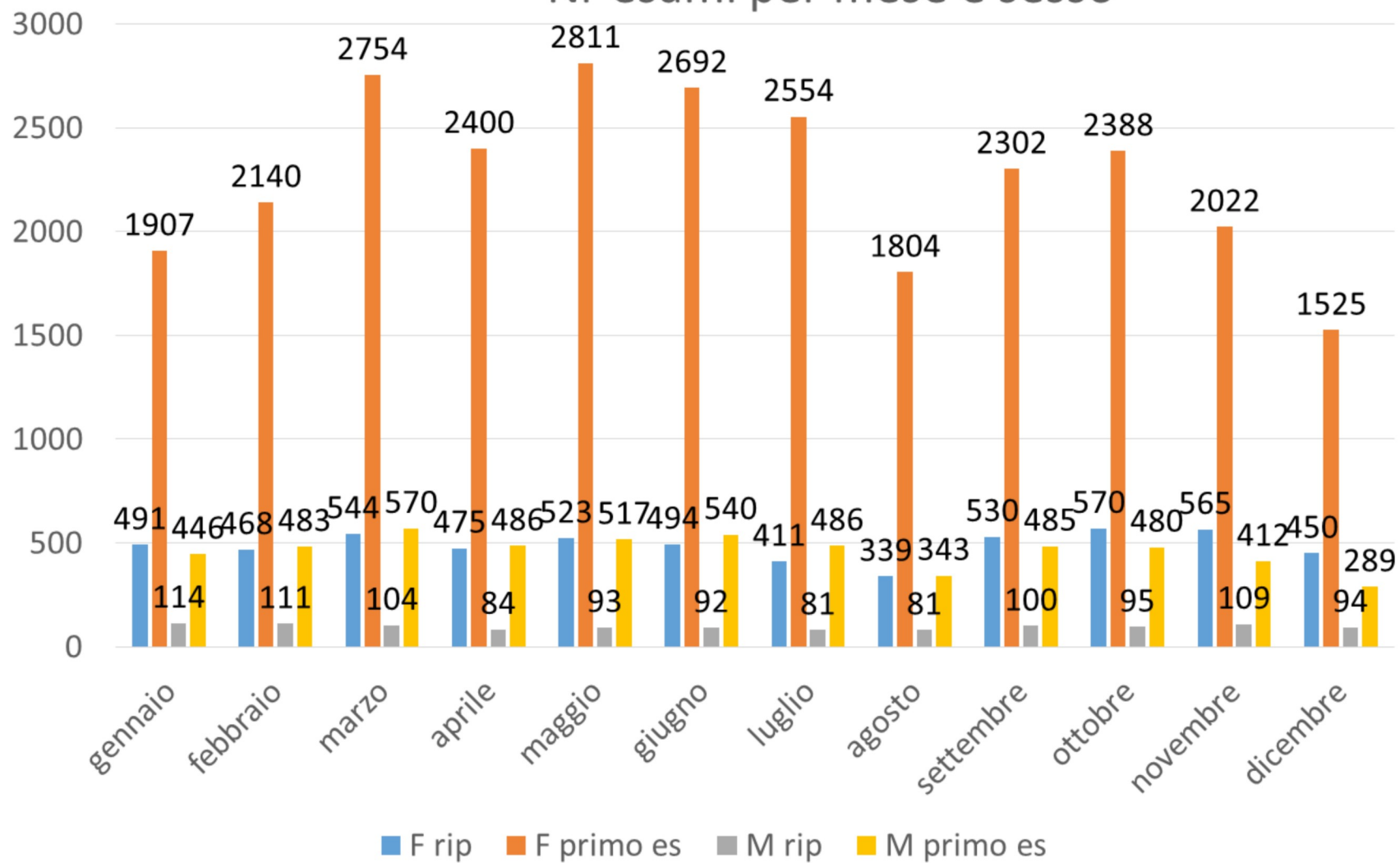


Distribuzione delle richieste di vitamina D nell'anno 2015 suddivisi per decenni e per sesso



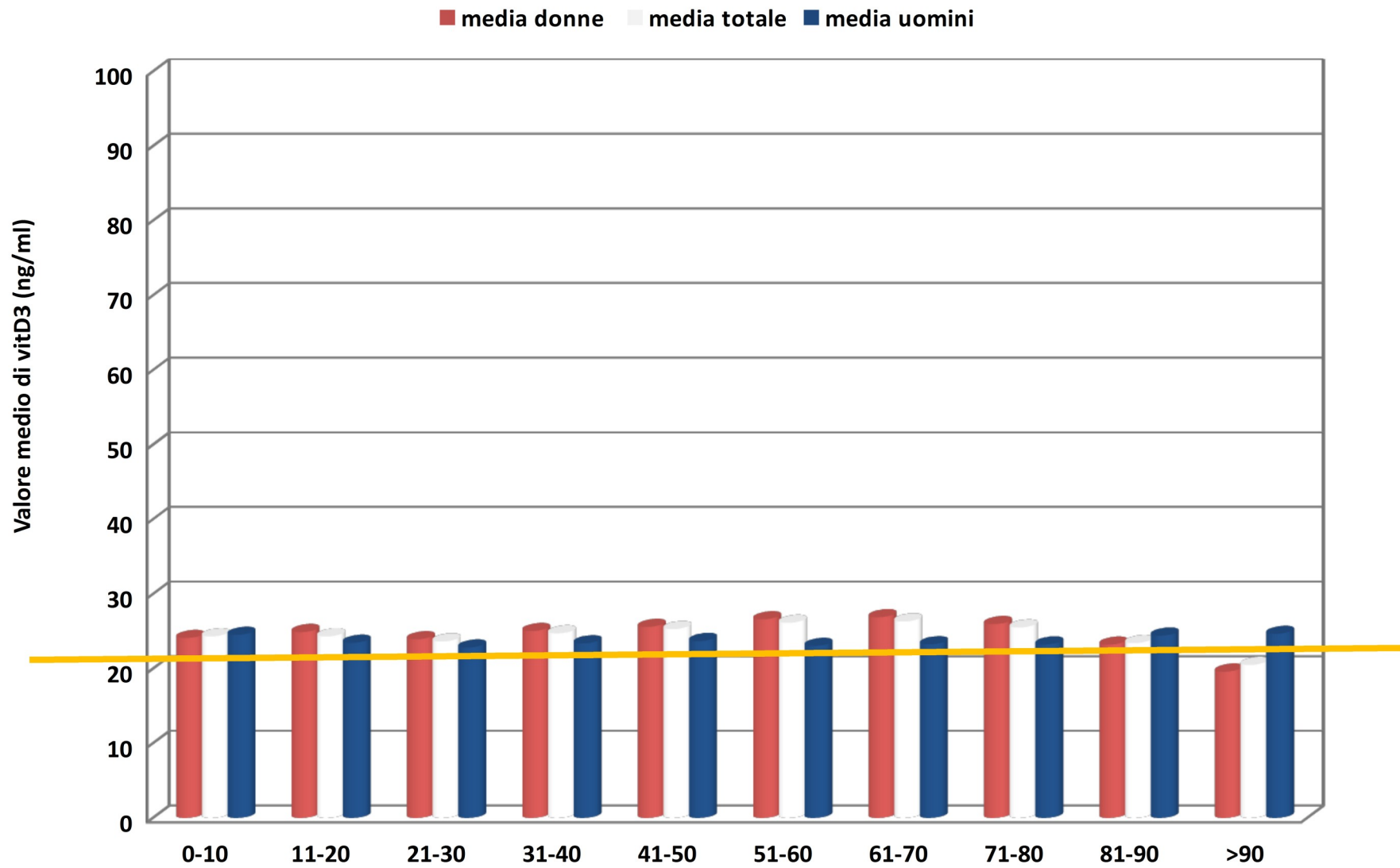


Nr esami per mese e sesso



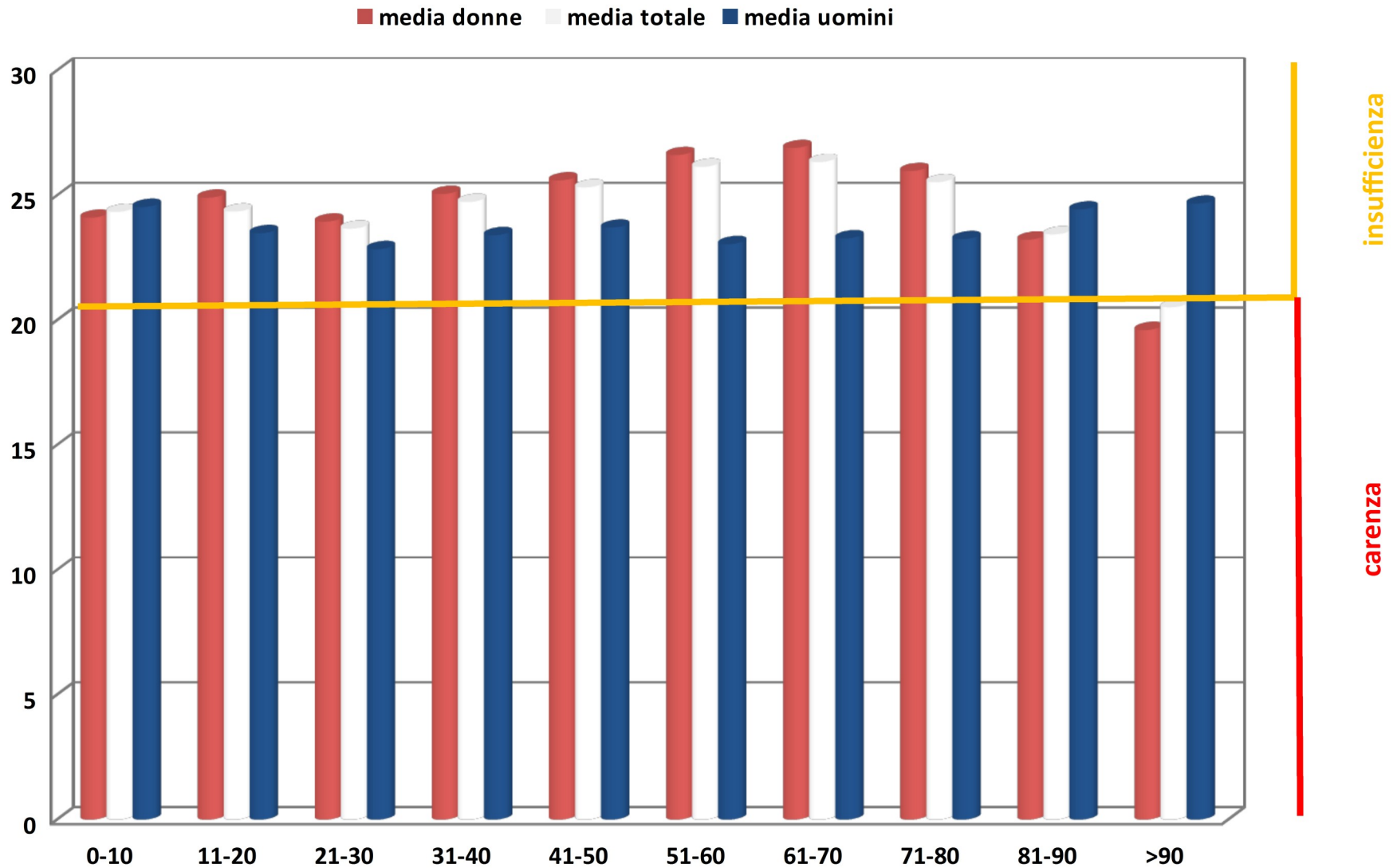


Valore medio di vitamina D nell'anno 2015 suddiviso per sesso, con intervalli di normalità





A scala ingrandita (il valore medio di vitamina D nell'anno 2015 suddivisi per sesso, con intervalli di normalità)



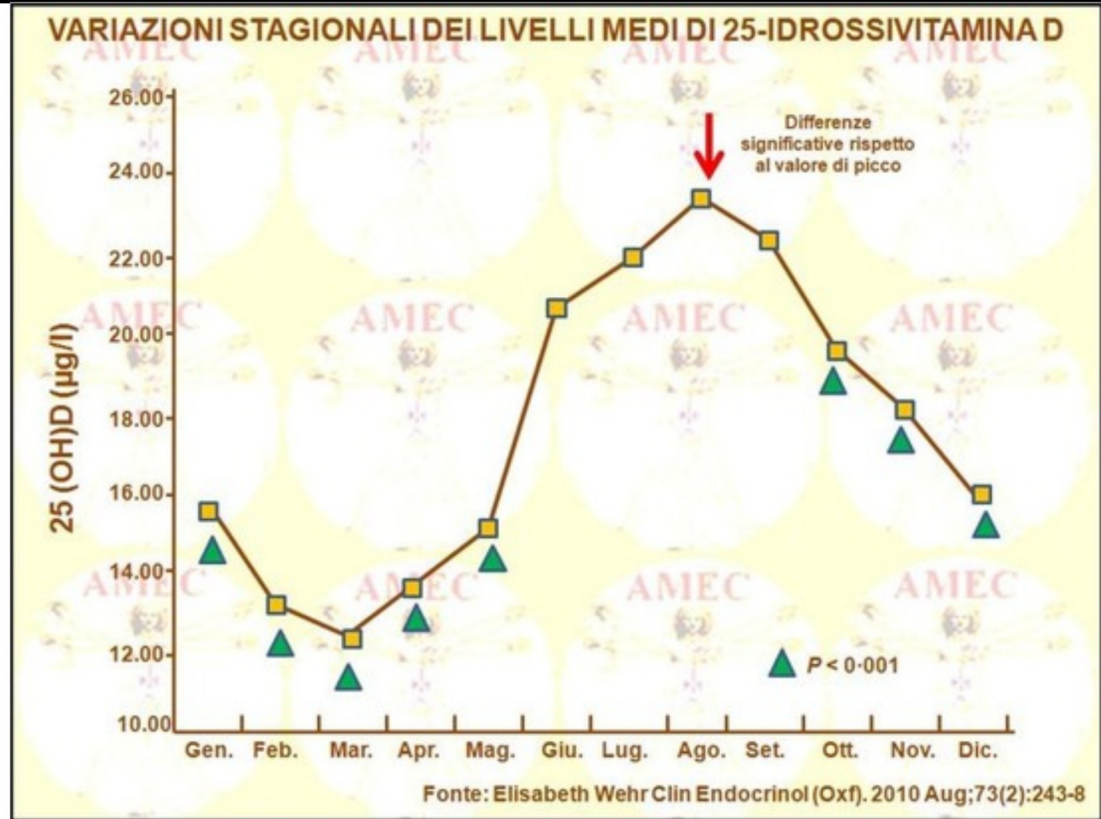


Stagionalità & gender

aprile-settembre



ottobre-marzo

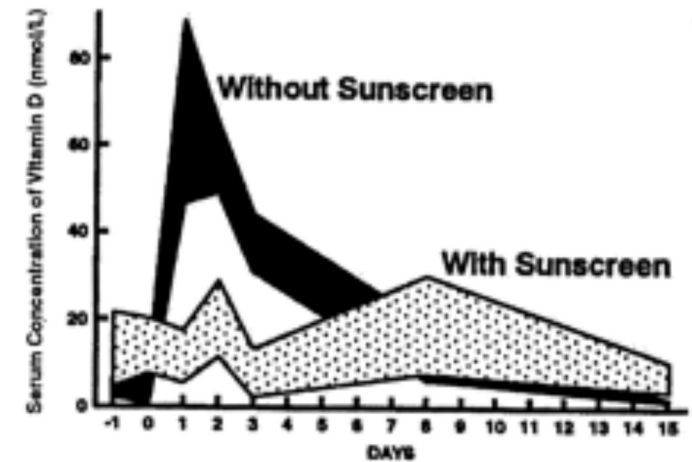


	N	Mean	95% CI
Autunno	2083	23,7	22,6 - 24,4
Estate	2130	24,8	24,0 - 25,7
Inverno	2449	18,9	18,2 - 19,6
Primavera	2948	21,4	20,8 - 22,0



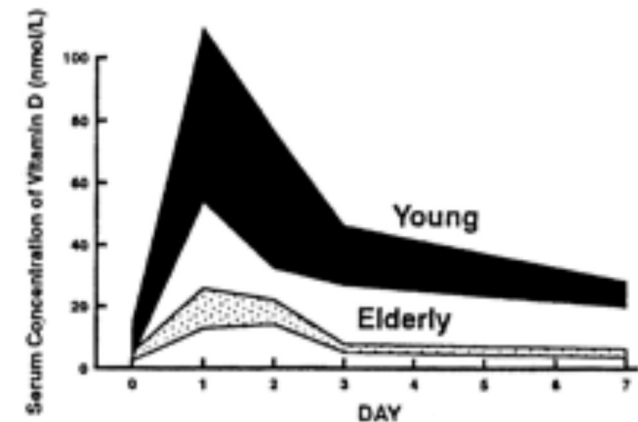
Vitamin D₃ livelli (nmol/L) dopo una Singola esposizione alla luce del sole (UVB)

A



B

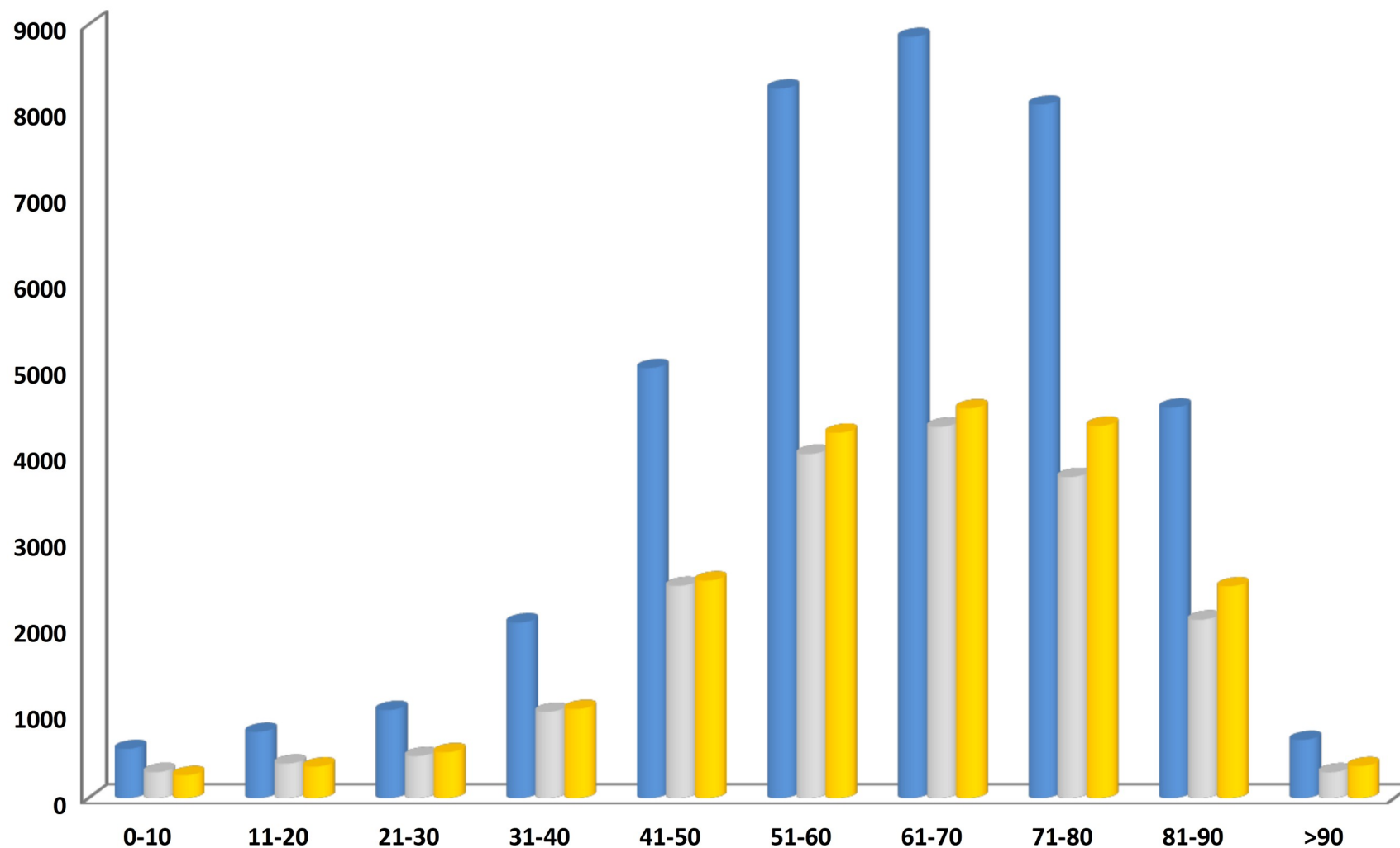
Esposizione corpo intero



Holick et al. Am J Clin Nutr 1994

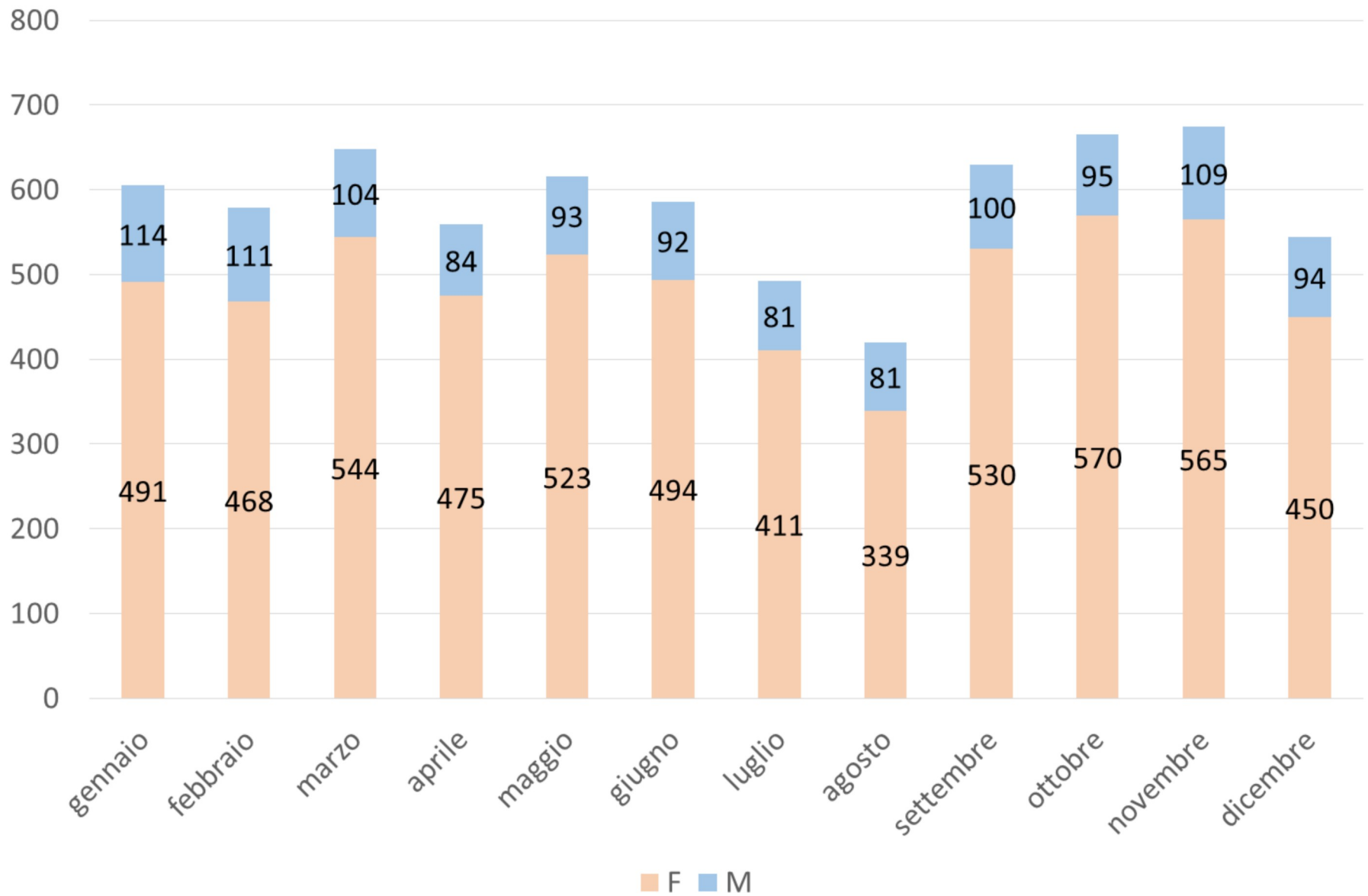


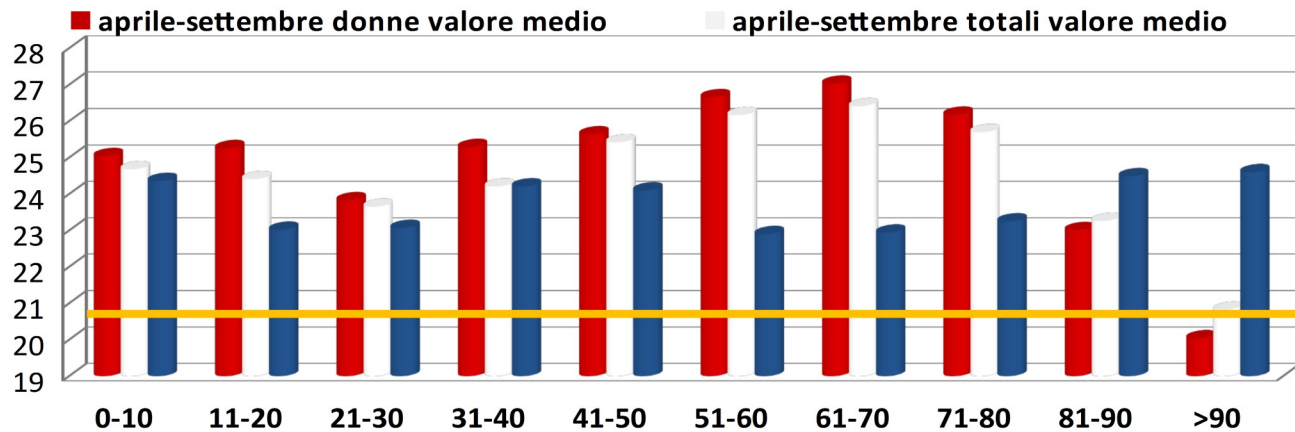
■ totale esami richiesti per decade d'età ■ ottobre-marzo totali
■ aprile-settembre totali



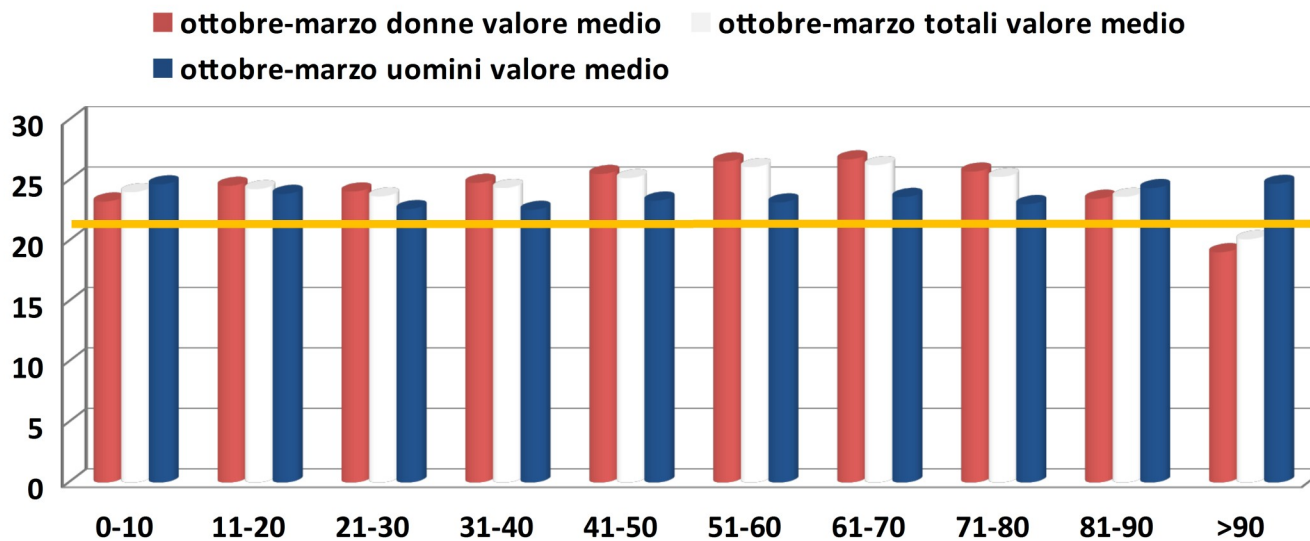


Nr esami per mese e sesso





Valore medio
Vitamina D
aprile-settembre



Valore medio
Vitamina D
ottobre-marzo



Monitoraggio in corso di supplementazione con vitamina D

- Nei pazienti che assumano supplementi è indicato effettuare una valutazione **dopo 2 anni** dall'inizio di trattamento reintegrativo con dosi giornaliere superiori a 1000 UI.
- Solo in pazienti con persistenti fattori di rischio per ipovitaminosi D è utile una valutazione dei livelli di vitamina D **dopo sei mesi**.
- **Solo in condizioni patologiche particolari**, quali malattie granulomatose o iperparatiroidismo primitivo (associate ad aumento della produzione di vitamina D), **è necessario un più stretto monitoraggio laboratoristico** in corso di supplementazione per il rischio di tossicità.



INTERPRETARE I DOSAGGI DELLA VITAMINA D: TRA NORMALITA', CARENZA E INSUFFICIENZA

VITAMINA D: NORMALE O INSUFFICIENTE?



I dati di letteratura suggeriscono i seguenti intervalli di riferimento nel dosaggio della vitamina D

secondo i criteri di Holick

LG Endocrine Society

Carenza	< 20 ng/ml	<20 ng/ml	carenza
Insufficienza	20-30 ng/ml	20-30 ng/ml	insufficienza
Eccesso	> 100 ng/ml	30-100 ng/ml	normalità
Intossicazione	> 150 ng/ml	>100 ng/ml	tossicità

NORMALITA' 30-100 ng/ml



Institute of Medicine (IOM)

20 ng/ml il limite oltre il quale viene garantito l'assorbimento ottimale di calcio dall'intestino e il controllo dei livelli di PTH nella quasi totalità del campione studiato

Livelli superiori a 20 ng/ml non conferiscono vantaggi clinici apprezzabili



Quando un valore è “normale” ?

La definizione dei livelli di normalità o di accettabilità per un parametro di laboratorio può seguire:

Criteri statistici (entro 2 DS dalla media dei valori rilevati in una popolazione di riferimento ritenuta normale)

Criteri correlati alla **espressione clinica** del rischio indotto (es. colesterolemia)

Criteri correlati alle presunte **funzioni fisiologiche**. Normalità come intervallo dei valori in grado di mantenere la funzione fisiologica (es. l'assorbimento del calcio per la vitamina D)



IL DOSAGGIO IN LABORATORIO



LC-MS is clearly a superior analytical technique by which to assess circulating 25(OH)D



VALUTAZIONE DEI LIVELLI CIRCOLANTI DI VITAMINA D

Forme principali che costituiscono il gruppo vitaminico D:

vitamina D1: composto costituito in parti 1:1 di ergocalciferolo e lumisterolo

vitamina D2: calciferolo

vitamina D3: colecalciferolo

vitamina D4: diidroergocalciferolo

vitamina D5: sitocalciferolo

25 idrossiVitamina D2+3(25OH D)

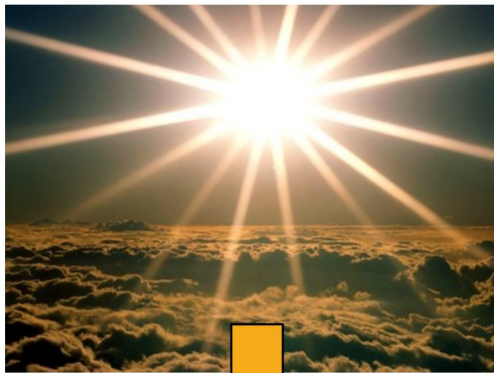
fornisce indicazioni sulle riserve di Vitamina D
apportate dalla dieta, dall'esposizione al sole, dalla superalimentazione

**Il miglior indice dello stato vitaminico D
è rappresentato dai livelli di 25OHD**



VALUTAZIONE DEI LIVELLI CIRCOLANTI DI VITAMINA D

Prodotta sulla pelle per azione dei raggi UV-B per lo più **colecalfiferolo (D3)**



80-90%

Introdotta con la dieta **ergocalciferolo + colecalfiferolo (D2+D3)**



10-20%

Il miglior indice dello stato vitaminico D è rappresentato dai livelli di 25OHD
25 idrossiVitamina D2+3(25OH D)



Contents lists available at ScienceDirect

Steroids

journal homepage: www.elsevier.com/locate/steroids

Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: Current procedures, performance characteristics and limitations

A.M. Wallace^{a,*}, S. Gibson^b, A. de la Hunty^b, C. Lamberg-Allardt^c, M. Ashwell^b

Clin Biochem. 2009 Oct;42(15):1549-56. Epub 2009 Jul 21.

An evaluation of automated methods for measurement of serum 25-hydroxyvitamin D.

Wagner D, Hanwell HE, Vieth R.

Pathology and Laboratory Medicine, Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada. dennis.wagner@utoronto.ca

Abstract

OBJECTIVES: To compare two new automated assays with the well-established reference method, DiaSorin radioimmunoassay (RIA), for quantitation of serum total 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D].

METHODS: 25(OH)D from human sera (n=158) was measured using DiaSorin RIA and two automated platforms, DiaSorin "LIAISON 25 OH Vitamin D TOTAL", and Roche Modular "Vitamin D3 (25-OH)". Methods were compared by regression and Bland-Altman analyses.

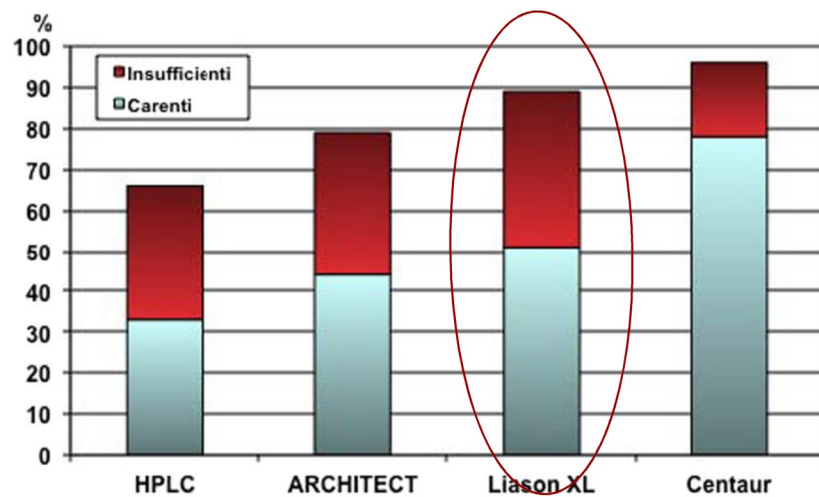
RESULTS: DiaSorin LIAISON demonstrated a stronger correlation ($r=0.918$) and better agreement (bias=-0.88 nmol/L) with DiaSorin RIA than the Roche Modular assay ($r=0.871$, bias=-2.55 nmol/L). Precision ranges (CV%) for the RIA, LIAISON, and Roche Modular assays, respectively, were: within run (6.8-12.9%, 2.8-8.1%, and 1.9-5.5%), and total precision (7.4-14.5%, 7.3-17.5%, and 7.6-14.5%).

CONCLUSION: DiaSorin LIAISON displayed the best correlation and agreement with DiaSorin RIA. The DiaSorin LIAISON 25 OH Vitamin D TOTAL assay is an accurate and precise automated tool for serum total 25(OH)D determination.

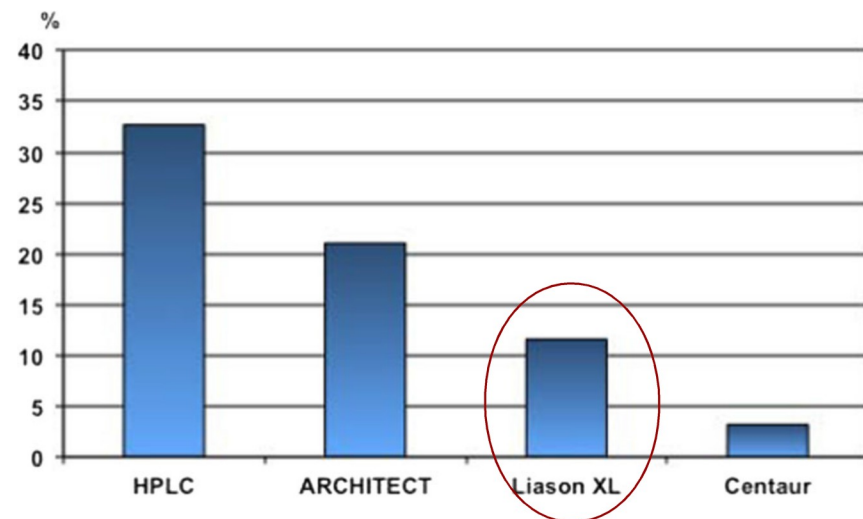


HPLC e chemiluminescenza a confronto nel dosaggio della 25OHD

Fiorella Bottan · Sahara Melloni · Nicoletta Citerà · Margaret Di Fronzo · Mariarosa Gaudio



Percentuali di campioni con livelli di concentrazione di 25OHD insufficienti o carenti



Percentuali di campioni con livelli di concentrazione di 25OHD nella norma

Le differenze tra i valori ottenuti con i tre metodi immunochimici possono essere imputate alla loro diversa capacità di separare l'analita in questione dalle DBP (proteine leganti la vitamina D) e quindi di quantificare l'effettiva concentrazione



Comparison of DiaSorin Methods for Measurement of 25 OH Vitamin D with the LC-MS/MS Method

**J S Fenske¹, K A Pieper¹, K J Belisle¹, M Eastvold² and R J Singh² – ¹DiaSorin, Inc. Stillwater, MN, USA 55082
²Department of Laboratory Medicine & Pathology, Mayo Clinic and Foundation, Rochester, MN, USA 55905**

The LIAISON® analyzer requires no sample extraction, and is easy to use, rapid and is less technique dependent than previous methods. This study demonstrates that the results from the LIAISON® automated immunoassay are comparable to the RIA and the LC-MS/MS.

The LIAISON® 25 OH Vitamin D TOTAL assay is a direct, competitive chemiluminescent immunoassay (CLIA) for the determination of 25 OH Vitamin D in serum or plasma. During the incubation, 25 OH Vitamin D is dissociated from its binding protein and binds to the specific antibody on the solid phase

CONCLUSIONS

These comparisons show that both the DiaSorin RIA and the DiaSorin LIAISON® methods measure 25 (OH) D₂ and 25 (OH) Vitamin D₃. These methods correlate well to the LC-MS/MS method, which is considered as a gold standard method for the measurement of 25 OH Vitamin D.



La determinazione della Vitamina D: utilità e problemi analitici

- Non esistono intervalli di riferimento e livelli di concentrazione consigliati come ottimali
- Esiste variabilità significativa tra metodo e metodo, ma anche tra laboratori che utilizzano lo stesso metodo
- In mancanza di uno standard di riferimento internazionalmente riconosciuto non è ancora possibile definire con certezza l'accuratezza diagnostica dei vari immunoassay, HPLC, cromatografia liquida e tandem MS

.....Non esiste una definita soglia di concentrazione ematica che caratterizzi il deficit di Vitamina D.....

.....le conclusioni non riguardano popolazioni affette da malattie dell'osso, endocrinopatie, patologie autoimmuni, in cui il dosaggio ematico può essere considerato gestione clinica della patologia

Le Fevre et al "Screening for Vitamin D deficiency in adults: U.S. Preventive Task Force Recommendation Statement" Ann Intern Med 2014



VITAMIN D STANDARDISATION PROGRAM

Che casa è?

Si tratta di uno studio per la standardizzazione della misura della Vitamina D grazie alla collaborazione di diversi enti (NIH-CDC-NCEN- NIST-.....)

Obiettivo:

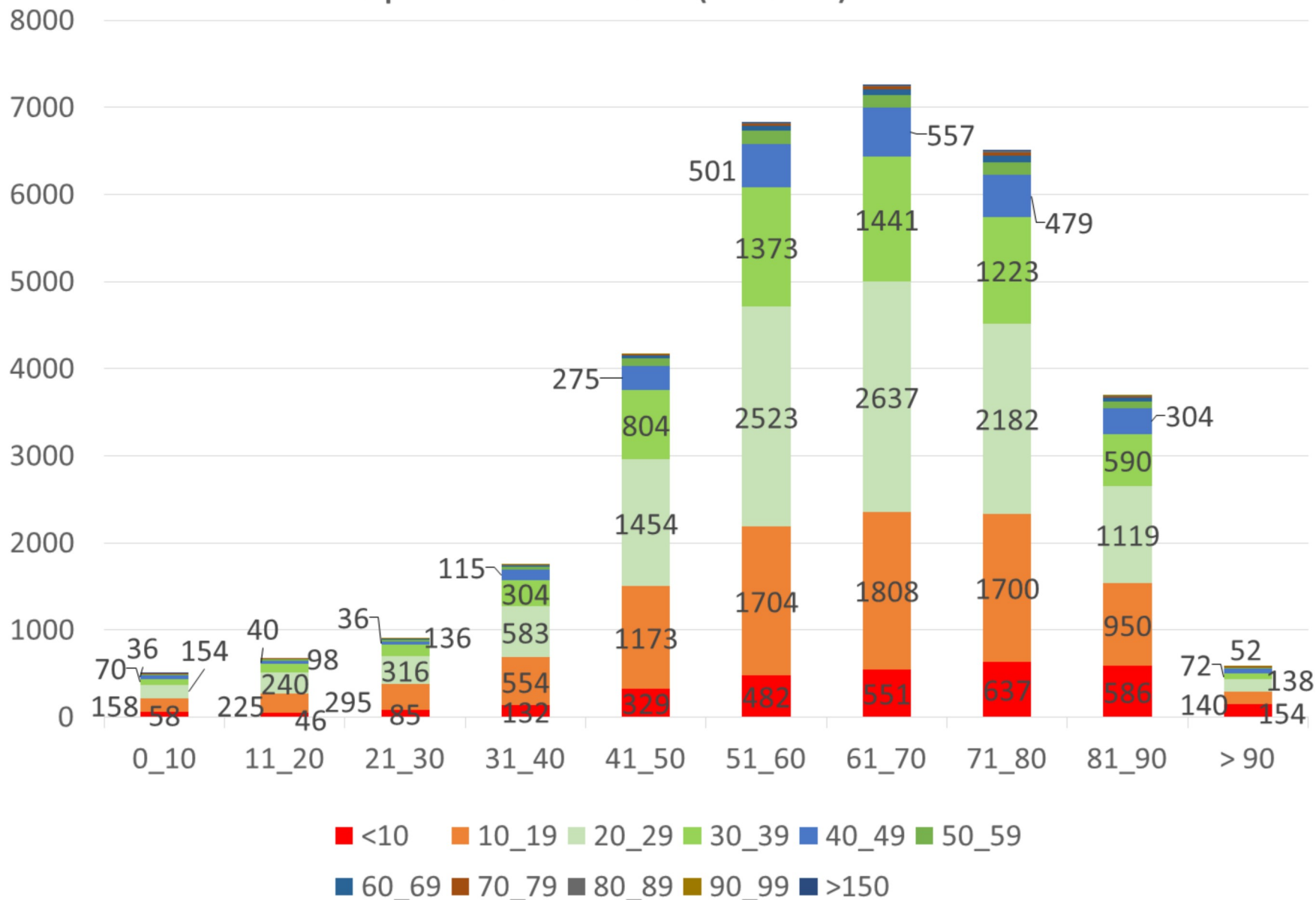
Fornire una misura della 25 OH Vitamina D accurata e confrontabile nel tempo, e indipendente dal laboratorio e dal metodo utilizzato

CDC Vitamin D Standardization-Certification Program (VDSCP)—Total 25hydroxy Vitamin D Certified Procedures (UPDATED 1/2016)

The following laboratories have successfully passed the performance criterion of $\pm 5\%$ mean bias to the CDC and University of Ghent Vitamin D₂ and D₃ Reference Method and an overall imprecision of $<10\%$ over the concentration range of 22-275 nmol/L for total 25hydroxyvitamin D.

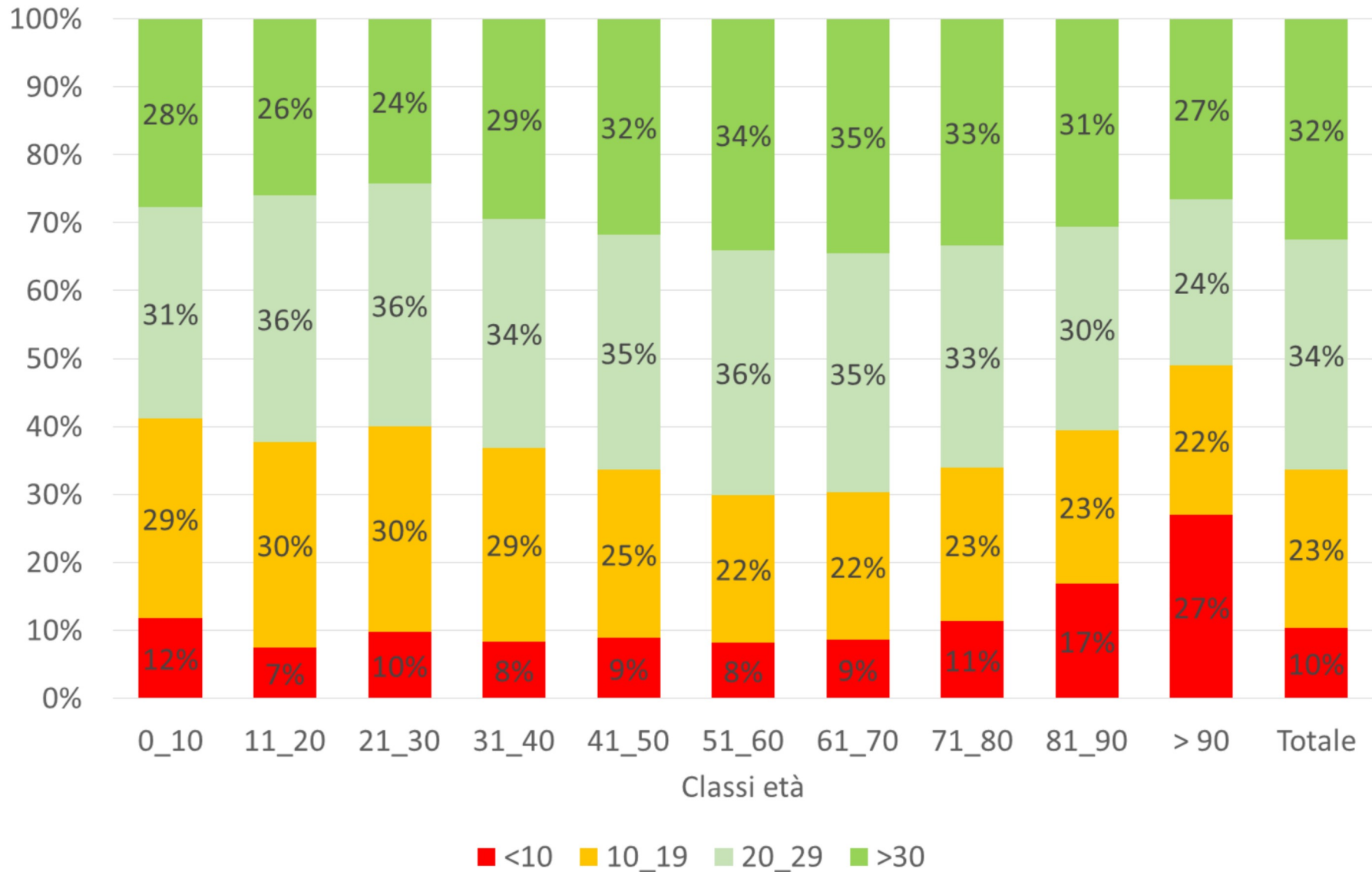


Numero primi esami dell'anno per dosaggio (ng/ml) e per classi di età (decadi) - Ferrara 2015



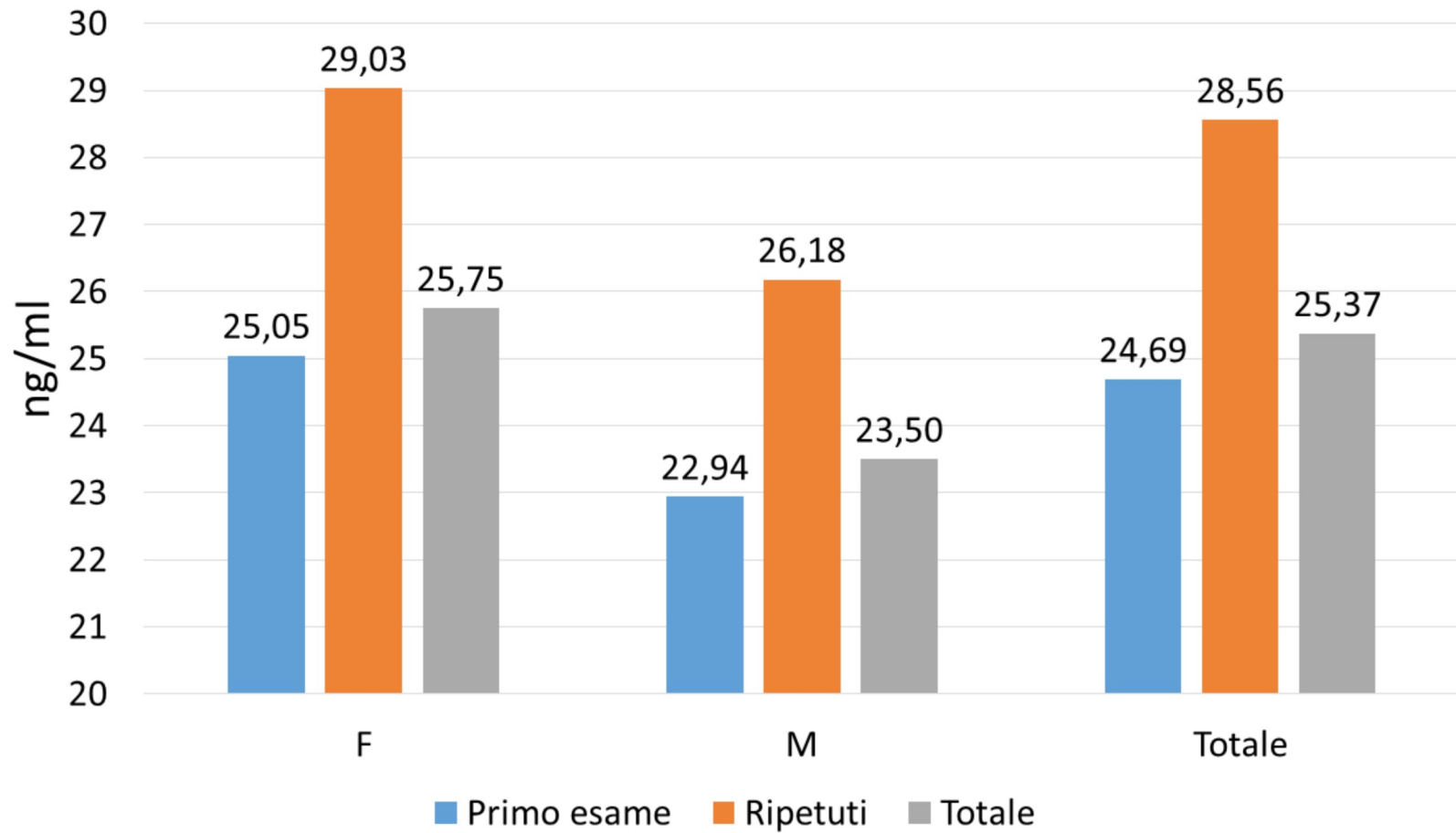


Distribuzione esami per dosaggio (ng/ml) e classe di età





Media valore dosaggio vit D





Nel dicembre 2012 è partito in Italia il progetto “Fare di più non significa fare meglio”, molto simile a “Choosing Wisely”, che sottolinea l’importanza di un’assunzione di responsabilità da parte dei professionisti della salute, e in primo luogo da parte dei clinici, in alleanza con pazienti e cittadini.

Le Società scientifiche/Associazioni di professionisti che aderiscono al progetto hanno individuato, tenendo conto spesso di quelli già indicati negli Stati Uniti, una lista di cinque test diagnostici o trattamenti che hanno la caratteristica di:

- **essere molto comuni**
- **non portare benefici significativi** ai pazienti ai quali sono in genere richiesti
- **esporre**, al contrario, i pazienti **a rischi**

Tra i criteri di scelta non è stato volutamente compreso quello del costo, per evitare che il progetto sia interpretato come un “razionamento” di risorse.

Slow Medicine favorisce gli scambi di informazioni tra le diverse Società scientifiche/Associazioni di professionisti e tra queste e le Associazioni di cittadini/pazienti e diffonde sia le pratiche individuate da Slow Medicine in Italia e Choosing Wisely a livello internazionale, sia informazioni puntuali sull’evoluzione del progetto in Italia e sulle Società scientifiche e Associazioni aderenti al progetto.

Slow Medicine. <http://www.slowmedicine.it/i-progetti/fare-di-piu-non-significa-fare-meglio/la-storia-di-choosing-wisely/64-fare-di-piu-non-significa-fare-meglio.html>



© Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio 2016

Choosing wisely:

la lista del gruppo di studio Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio

Romolo M. Dorizzi, Anna Ferrari, Marina Vitillo, Beatrice Caruso, Claudio Cocco, Erennio Ciotoli, Federica D'Aurizio, Elisa Esposito, Germana Giannone, Giulio Ozzola, Ottavia Porzio, Emanuela Toffalori, Renato Tozzoli

Le cinque procedure che hanno ricevuto il punteggio più alto e che sono state selezionate si riferiscono a:

Diagnostica ottimale della funzionalità tiroidea

Diagnostica ottimale della Sindrome di Cushing

Diagnostica ottimale del feocromocitoma

Diagnostica ottimale di tireopatia autoimmune

Determinazione della 25(OH) vitamina D

La determinazione della 25OH vitamina D non deve essere utilizzata come test di screening per valutare lo status di ipovitaminosi nella popolazione generale



L'Endocrine Society raccomanda il monitoraggio dei livelli di 25OH-D nei soggetti a rischio di deficienza (soggetti con sospetta o nota patologia da malassorbimento, soggetti immobilizzati e/o che non si espongono alla luce solare, soggetti di pelle scura che vivono in Paesi a latitudini superiori al 33° parallelo, soggetti che assumono farmaci che possono causare deficit, soggetti con patologie renali croniche, soggetti obesi, soggetti con granulomatosi croniche o linfomi, soggetti con iper-paratiroidismo primario) **e nell'approfondimento diagnostico dell'osteoporosi o per la diagnosi funzionale delle miopatie prossimali.**

Anche **l'US Preventive Services Task Force (USPSTF)** conclude che:

- le prove che lo screening del deficit di vitamina D migliori l'outcome sono insufficienti;
- non sono univoche le segnalazioni che rischio aumentato di fratture, cadute, forme diverse di cancro, diabete, malattie cardiovascolari, depressione, morte siano associati a concentrazione diminuita di vitamina D;
- **non vi è consenso sulla concentrazione che indica il deficit di vitamina D**



Pochi esami hanno suscitato contrasti pari a quelli che hanno accompagnato la vitamina D, anche se, in generale, l'invito/raccomandazione a un uso più moderato è prevalente.

Heaney RP, Armas LA (2015) Screening for vitamin D Deficiency: is the goal disease prevention or full nutrient repletion? Ann Intern Med 162:144–145

Alberta Medical Association (2015) Changes to vitamin D testing coming April 1.

<https://www.albertadoctors.org/5504.aspx> (Accesso 24 gennaio 2016)

La vitamina D può essere somministrata in molte situazioni anche senza conoscerne la concentrazione nel sangue e il rischio che concentrazioni elevate di vitamina D possano causare un'intossicazione è stato di recente fortemente ridimensionato

Dudenkov DV, Yawn BP, Oberhelman SS et al (2015) Changing incidence of serum 25-hydroxyvitamin D values above 50 ng/ml: a 10-year population-based study. Mayo Clin Proc 90:577–586

Holick MF (2015) Vitamin D is not as toxic as was once thought: a historical and an up-to-date perspective. Mayo Clin Proc 90:561–56



La Task Force dell'ASH (American Society of Hematology) ha condotto una revisione sistematica delle raccomandazioni delle altre Società scientifiche valutandone rilevanza e importanza clinica, forza delle prove, costi complessivi, frequenza delle pratiche e impatto sugli specialisti ematologi.

La nuova lista Top 5 comprende anche due procedure in ambito laboratoristico:

- non prescrivere di routine esami per la diagnosi di trombofilia nell'ambito della valutazione routinaria di infertilità

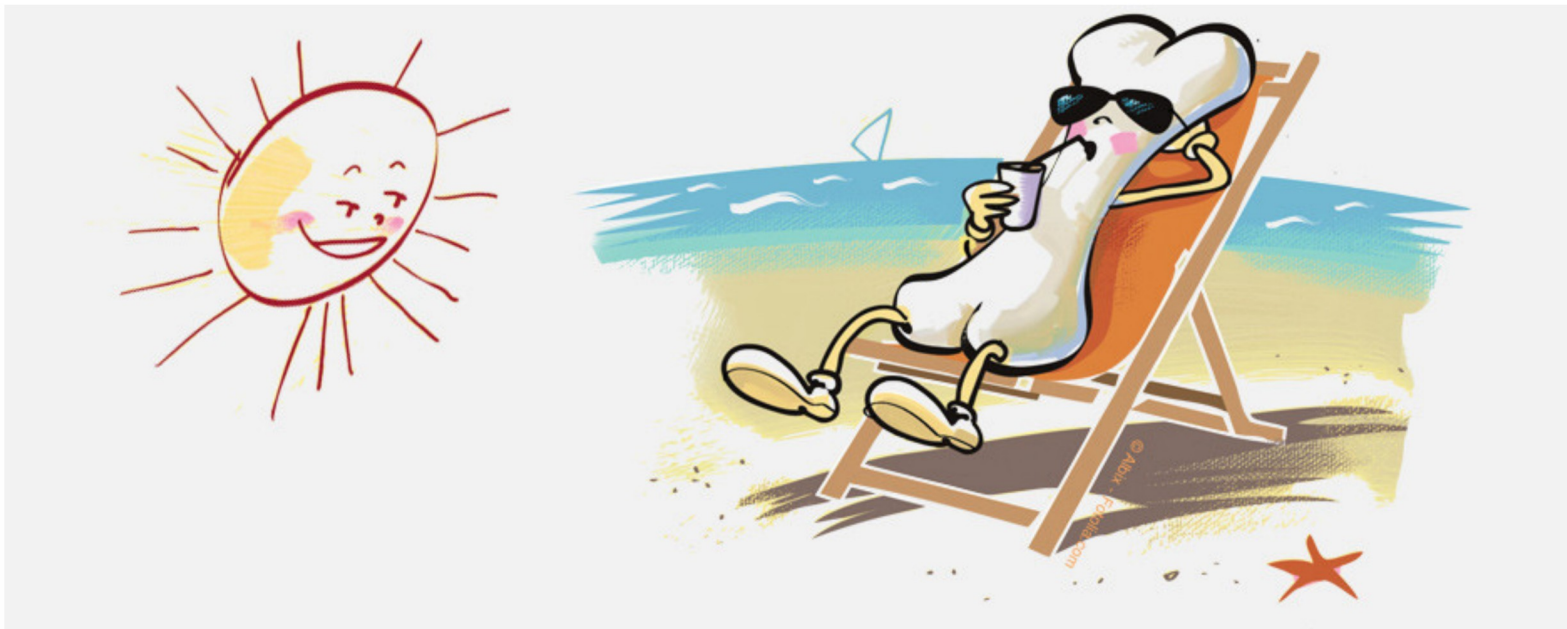
(dall'American Society for Reproductive Medicine);

- non richiedere ripetutamente emocromo completo e "profilo biochimico" in situazioni cliniche stabili

(dalla Society for Hospital Medicine–Adult Hospital Medicine).



GRAZIE DELL'ATTENZIONE



*Ringrazi la Dott.ssa Patrizia Pellegatti e il Dr. Matteo Morandi
per la collaborazione nell'elaborazione dei dati*