

Lettera

Un errore statistico nella stima della dose giornaliera raccomandata di vitamina D

Paul J. Veugelers * e John Paul Ekwaru

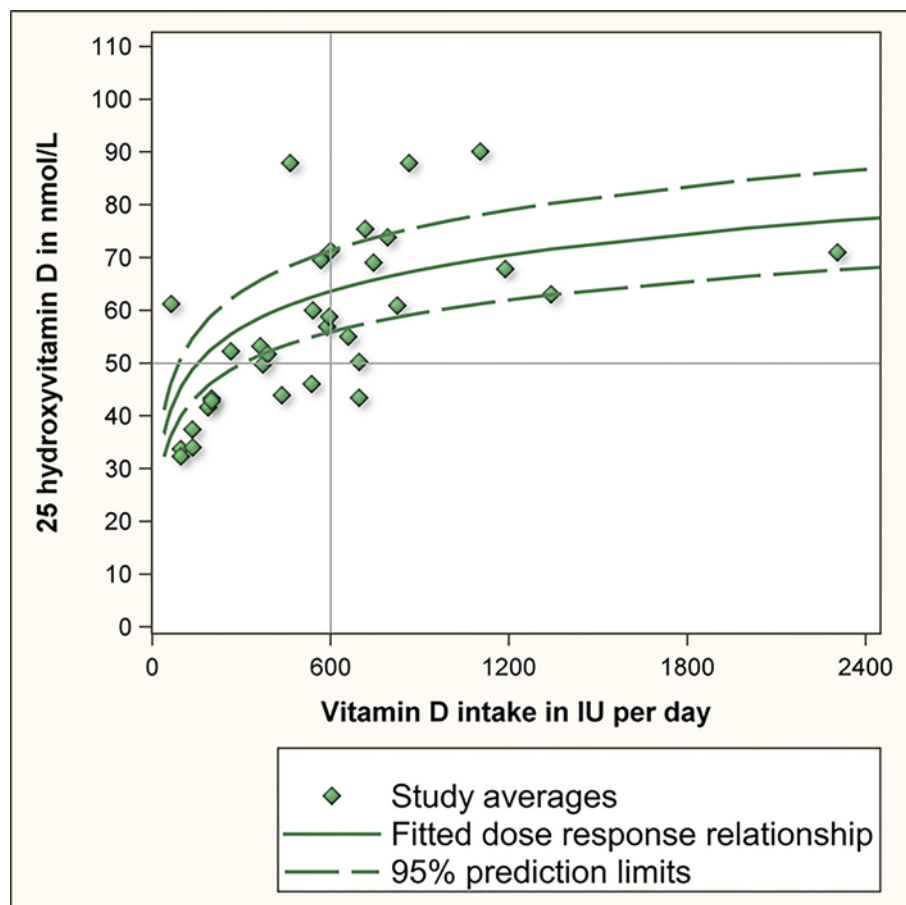
Facoltà di Sanità Pubblica, Università di Alberta, 350 University Terrace, Edmonton,
AB T6G 2T4, Canada

* Autore a cui indirizzare la corrispondenza; E-mail: paul.veugelers@ualberta.ca ; Tel.:
+1-780-492-9095.

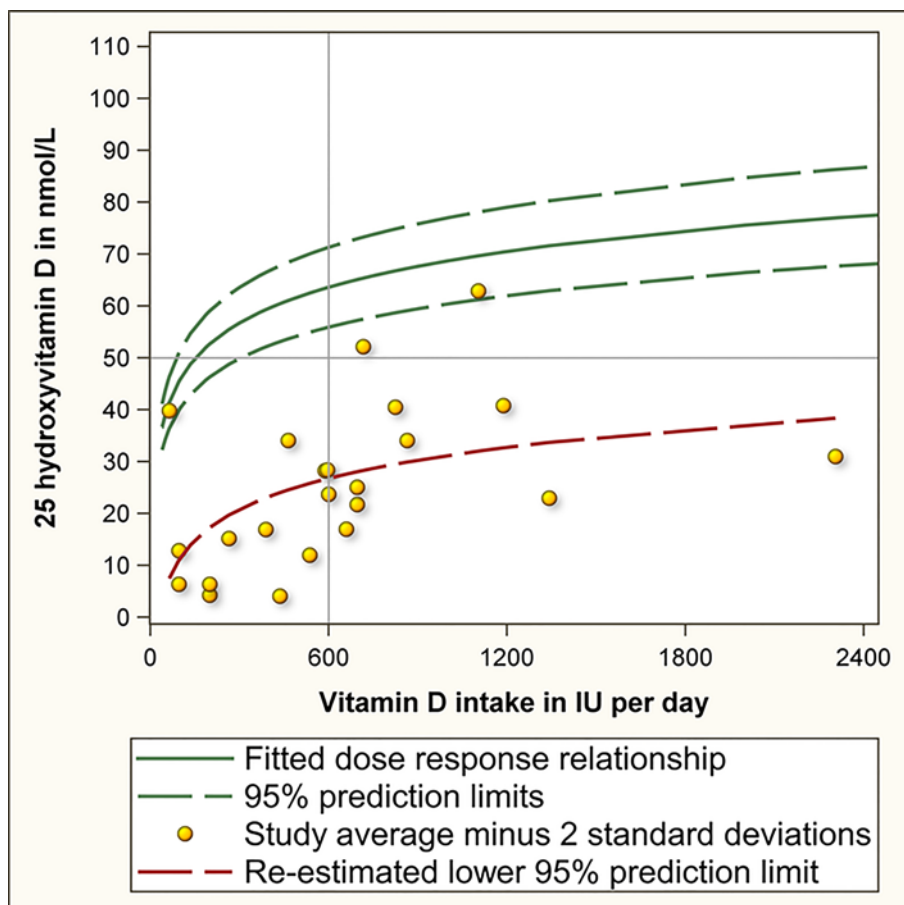
*Ricevuto: 16 agosto 2014; in forma rivista: 10 ottobre 2014 / Accettato: 11 ottobre 2014 /
Pubblicato: 20 ottobre 2014*

L'Institute of Medicine (IOM) emana raccomandazioni dietetiche su richiesta dei governi degli Stati Uniti e del Canada. Una di queste raccomandazioni è la dose giornaliera raccomandata (RDA). La RDA è l'assunzione di nutrienti considerata sufficiente a soddisfare il fabbisogno del 97,5% degli individui sani [1]. La RDA per la vitamina D è di 600 UI al giorno per gli individui di età compresa tra 1 e 70 anni e si presume che raggiunga livelli sierici di 25-idrossivitamina D (25(OH)D) di 50 nmol/L o più nel 97,5% degli individui sani [1]. La 25(OH)D sierica è il parametro stabilito per valutare lo stato della vitamina D e livelli di 50 nmol/L o più hanno dimostrato di apportare benefici alla salute delle ossa e di prevenire malattie e lesioni [1].

L'IOM ha basato la sua RDA per la vitamina D su un'aggregazione di 10 studi di integrazione condotti durante i mesi invernali e in località con latitudini superiori al 50° parallelo nord per ridurre al minimo l'influenza della sintesi cutanea di vitamina D [2–11]. Poiché molti di questi 10 studi hanno esaminato più di una dose di integrazione, collettivamente hanno fornito 32 medie di studio dei livelli sierici di 25(OH)D. Queste sono replicate come rombi verdi nella Figura 1. L'IOM ha regredito le 32 medie di studio rispetto all'assunzione di vitamina D per ottenere la relazione dose-risposta tra assunzione di vitamina D e 25(OH)D sierica (linea continua verde nella Figura 1). L'IOM ha inoltre calcolato l'intervallo di confidenza inferiore e superiore del 95% sulla base delle 32 medie di studio e della deviazione standard di queste 32 medie di studio (linee tratteggiate verdi nella Figura 1). Sulla base di ciò, l'IOM ha stimato che 600 UI di vitamina D avrebbero raggiunto un livello medio di 25(OH)D di 63 nmol/L e un limite di confidenza inferiore del 95% (2,5 percentile) di 56 nmol/L. Quest'ultimo valore è stato arrotondato per difetto a 50 nmol/L per compensare l'incertezza nella stima [1]. Questo punto dati (600 UI di vitamina D, 50 nmol/L) è la base per l'attuale RDA e per la conclusione dell'IOM secondo cui un'assunzione di 600 UI di vitamina D al giorno raggiungerà livelli sierici di 25(OH)D di 50 nmol/L o superiori nel 97,5% degli individui. Questa conclusione, tuttavia, è errata.

Figura 1. Relazione dose-risposta tra l'assunzione di vitamina D e i livelli sierici di 25-idrossivitamina D.

L'interpretazione corretta del limite di previsione inferiore è che si prevede che il 97,5% delle medie degli studi presenti valori superiori a tale limite. Questa conclusione è sostanzialmente diversa dalla conclusione dell'IOM secondo cui il 97,5% degli individui presenterà valori superiori al limite di previsione inferiore. Per illustrare la differenza tra la prima e la seconda interpretazione, abbiamo stimato la quantità di vitamina D necessaria per far sì che il 97,5% degli individui raggiunga valori sierici di 25(OH)D pari o superiori a 50 nmol/L. A tal fine, abbiamo esaminato ciascuno dei 10 studi utilizzati dall'IOM. Otto studi hanno riportato sia la media che la deviazione standard [2,5–11]. Questi otto studi avevano esaminato un totale di 23 dosi di integrazione [2,5–11]. Per ciascuna di queste 23 medie degli studi abbiamo calcolato il 2,5° percentile sottraendo 2 deviazioni standard dalla media (rappresentata dai punti gialli nella Figura 2). Successivamente, abbiamo regredito questi 23 valori rispetto all'assunzione di vitamina D per ottenere il limite di previsione inferiore (linea rossa nella Figura 2). Questa retta di regressione ha rivelato che 600 UI di vitamina D al giorno consentono al 97,5% degli individui di avere valori sierici di 25(OH)D superiori a 26,8 nmol/L anziché superiori a 50 nmol/L, come attualmente ipotizzato. Ha inoltre stimato che potrebbero essere necessarie 8895 UI di vitamina D al giorno per raggiungere valori sierici di 25(OH)D pari o superiori a 50 nmol/L per il 97,5% degli individui. Poiché questa dose è ben al di sopra dell'intervallo di dosi studiate, è necessaria cautela nell'interpretazione di questa stima. In ogni caso, la stima molto elevata dimostra che la dose è ben al di sopra dell'attuale RDA di 600 UI al giorno e dell'assunzione massima tollerabile di 4000 UI al giorno [1].

Figura 2. Relazione dose-risposta tra l'assunzione di vitamina D e i livelli sierici di 25-idrossivitamina D.

Le implicazioni cliniche e per la salute pubblica di un calcolo errato della dose giornaliera raccomandata (RDA) di vitamina D sono gravi. Con l'attuale raccomandazione di 600 UI, gli obiettivi di salute delle ossa e di prevenzione di malattie e infortuni non saranno raggiunti. Ciò è emerso in due studi condotti in Canada, dove, a causa della latitudine settentrionale, la sintesi cutanea di vitamina D è limitata e dove le diete apportano circa 232 UI di vitamina D al giorno [12]. Uno studio ha stimato che, nonostante l'integrazione di vitamina D con 400 UI o più (inclusa un'assunzione alimentare pari a un'assunzione totale di 632 UI o più), il 10% dei partecipanti presentava valori inferiori a 50 nmol/L [13]. Il secondo studio ha riportato livelli sierici di 25(OH)D inferiori a 50 nmol/L per il 15% dei partecipanti che avevano riportato un'integrazione con vitamina D [14]. Se la RDA fosse stata adeguata, queste percentuali non avrebbero dovuto superare il 2,5%. Questi studi dimostrano quindi che l'attuale obiettivo di salute pubblica non viene raggiunto.

Raccomandiamo di riconsiderare la dose giornaliera raccomandata di vitamina D per consentire un adeguato processo decisionale clinico e di salute pubblica.

Riferimenti

1. Food and Nutrition Board, Istituto di Medicina. *Assunzioni di riferimento dietetiche di calcio e vitamina D*; The National Academic Press: Washington, DC, USA, 2011.
2. Ala-Houhala, M.; Koskinen, T.; Koskinen, M.; Visakorpi, JK Studio in doppio cieco sulla necessità di integrazione di vitamina D nei bambini prepuberi. *Acta Paediatr. Scand.* **1988**, *77*, 89–93.

3. Cashman, KD; Hill, TR; Lucey, AJ; Taylor, N.; Seamans, KM; Muldowney, S.; FitzGerald, AP; Flynn, A.; Barnes, MS; Horigan, G.; *e altri* Stima del fabbisogno alimentare di vitamina D negli adulti sani. *Am. J. Clin. Nutr.***2008**,*88*, 1535–1542.
4. Cashman, KD; Wallace, JM; Horigan, G.; Hill, TR; Barnes, MS; Lucey, AJ; Bonham, MP; Taylor, N.; Duffy, EM; Seamans, K.; *e altri* Stima del fabbisogno alimentare di vitamina D negli adulti liberi di età ≥ 64 anni. *Am. J. Clin. Nutr.***2009**,*89*, 1366–1374.
5. Larsen, ER; Mosekilde, L.; Foldspang, A. L'integrazione di vitamina D e calcio previene le fratture osteoporotiche negli anziani residenti in comunità: uno studio di intervento pragmatico basato sulla popolazione di 3 anni. *J. Bone Miner. Res.***2004**,*19*, 370–378.
6. Schou, AJ; Heuck, C.; Wolthers, OD Studio randomizzato e controllato sulla crescita della parte inferiore della gamba con integrazione di vitamina D nei bambini sani durante la stagione invernale. *Ann. Hum. Biol.***2003**,*30*, 214–219.
7. Smith, SM; Gardner, KK; Locke, J.; Zwart, SR Integrazione di vitamina D durante l'inverno antartico. *Am. J. Clin. Nutr.***2009**,*89*, 1092–1098.
8. Van der Klis, FR; Jonxis, JH; van Doormaal, JJ; Sikkens, P.; Saleh, AE; Muskiet, FA Cambiamenti nei metaboliti della vitamina D e nell'ormone paratiroideo nel plasma in seguito alla somministrazione di colecalciferolo a donne in pre e postmenopausa nei Paesi Bassi all'inizio della primavera e a donne in postmenopausa a Curaçao. *Fratello J. Nutr.***1996**,*75*, 637–646.
9. Viljakainen, HT; Natri, AM; Karkkainen, M.; Huttunen, MM; Palssa, A.; Jakobsen, J.; Cashman, KD; Mølgaard, C.; Lamberg-Allardt, C. Un effetto dose-risposta positivo dell'integrazione di vitamina D sull'aumento minerale osseo sito-specifico nelle ragazze adolescenti: un intervento di 1 anno randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. *J. Bone Miner. Res.***2006**,*21*, 836–844.
10. Viljakainen, HT; Palssa, A.; Karkkainen, M.; Jakobsen, J.; Lamberg-Allardt, C. Di quanta vitamina D3 hanno bisogno gli anziani? *J. Am. Coll. Nutr.***2006**,*25*, 429–435.
11. Viljakainen, HT; Vaisanen, M.; Kemi, V.; Rikkinen, T.; Kröger, H.; Laitinen, EK; Rita, H.; Lamberg-Allardt, C. L'integrazione invernale di vitamina D inibisce la variazione stagionale degli ormoni calcitropici e mantiene il turnover osseo negli uomini sani. *J. Bone Miner. Res.***2009**,*24*, 346–352.
12. Vatanparast, H.; Calvo, MS; Green, TJ; Whiting, SJ Nonostante l'arricchimento obbligatorio degli alimenti base, l'assunzione di vitamina D da parte di bambini e adulti canadesi è inadeguata. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.***2010**,*121*, 301–303.
13. Greene-Finestone, LS; Berger, C.; de Groh, M.; Hanley, DA; Hidioglou, N.; Sarafin, K.; Poliquin, S.; Krieger, J.; Richards, JB; Goltzman, D.; *e altri* 25-idrossivitamina D negli adulti canadesi: correlazioni biologiche, ambientali e comportamentali. *Osteoporos. Int.***2011**,*22*, 1389–1399.
14. Janz, T.; Pearson, C. Livelli di vitamina D nel sangue dei canadesi. In *La salute in sintesi*; (Numero di catalogo 82-624-X); Statistics Canada: Ottawa, ON, Canada, 2013.