

# VITAMIN D

UpDates

2020;3(1):2-10

## Editor in Chief

Maurizio Rossini

## Scientific Committee

Andrea Fagiolini  
Andrea Giusti  
Davide Gatti  
Diego Peroni  
Francesco Bertoldo  
Giovanni Targher  
Leonardo Triggiani  
Paolo Gisondi  
Pasquale Strazzullo  
Sandro Giannini  
Stefano Lello

## Editorial Assistant

Sara Rossini

## Copyright by

Pacini Editore srl

## Managing Editor:

Patrizia Pacini

## Publisher

Pacini Editore Srl  
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa  
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300  
Info@pacineditore.it  
www.pacineditore.it

## B.U. Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli  
Medical Project - Marketing Director  
Tel. 050 3130255  
atognelli@pacineditore.it

## Copy Editor

Lucia Castelli  
Tel. 050 3130224  
lcastelli@pacineditore.it

## Graphics and Layout

Massimo Arcidiacono  
Tel. 050 3130231  
marcidiacono@pacineditore.it

## Print

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

The Publisher remains at the complete disposal of those with rights whom it was impossible to contact, and for any omissions. Photocopies, for personal use (for reading, consultation and study purposes), are permitted within the limits of 15% of each volume or journal issue, excluding advertising, by payment to SIAE of the charge due, in compliance with current regulations on copyright (Law 633, 1941), and specific authorization in writing from CLEARedi: <https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx>. Digital Edition March 2020.

# EDITORIAL

## Maurizio Rossini

Department of Medicine, Section of Rheumatology, University of Verona

Dear Colleagues,

The fear I expressed in my editorial for the second issue of 2019 of the Journal has unfortunately turned out to be well founded, given that there have been no occasions for an exchange with Health Board officials with regard to a cost-benefit analysis of vitamin D supplementation and for bringing operators in the health field up to date on the best ways of using it. Now, in my opinion, we run the risk that many patients will lack proper access to vitamin D treatment. As you know, faced with the exorbitant – and admittedly unjustifiable – costs for vitamin D in Italy, the national drug administration (AIFA) has indeed recently taken measures to limit prescriptions paid by the national health service (SSN) for some vitamin D-based drugs (cholecalciferol, cholecalciferol in capsules, cholecalciferol /calcium salts) for the “prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults” (note 96, see this and future issues).

The contents of the note acknowledge the importance of vitamin D supplementation in the case of deficiency, particularly for musculoskeletal health. Yet its statements, I believe, are prone to unsure if not ambiguous interpretations, which could give rise to numerous doubts, in spite of clarifications subsequently issued by the AIFA for health workers and citizens.

The implementation of this measure will certainly reduce the costs borne by the SSN for vitamin D supplementation. Yet the Health Board will not be able to attribute these savings to an improved suitability of its use: to my mind, the note lends itself to restrictive interpretations which may negatively affect patients who should have the right to use and benefit from supplementation. Costs for the SSN may actually increase, in terms of diagnosis and above all for lack of prevention.

In my opinion, the critical parts of note 96 are as follows:

1. While recognizing that vitamin D deficiency may be asymptomatic (point 3, vitamin D chart – for citizens), its measurement is recommended only for persons with symptoms, those clearly affected by severe deficiency and above all patients with serious hypovitaminosis D complications such as osteomalacia. This recommendation seems to contradict one of the principles of the AIFA, which has always been concerned with encouraging prevention of diseases rather than the use of drugs for their treatment. Another statement, found in the measurement guidelines in Attachment 1 to the note, is likewise open to ambiguous interpretation in clinical practice: this says that determining 25(OH)D levels is not necessarily recommended in all possible risk categories. Yet does this mean that a doctor may choose to ignore those risk conditions, or, as I understand it, that in that case measuring vitamin D levels is superfluous and wasteful because it is in any case recommended for purposes of prevention?
2. Symptoms that can be attributed to hypovitaminosis D (asthenia, myalgia, diffused or localized pain, bone soreness, lumbosacral, pelvic or lower limb pain, sensory impairment, muscle weakness mainly in the quadriceps and glutes with difficulty standing up and sitting down, unsteady gait, susceptibility to falls, etc.) are varied and nonspecific. More often than not, these symptoms are attributable not to hypovitaminosis D but to many other

## Correspondence

Maurizio Rossini

maurizio.rossini@univr.it

**How to cite this article:** Rossini M. Editorial. Vitamin D - UpDates 2020;3:2-10.

© Copyright by Pacini Editore srl



This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>

- conditions, some of which are more severe. Should we not believe that such a scenario might disorient doctors, leading them to overprescribe ineffective and costly doses of 25(OH)D? Should we not further imagine that unrealistic expectations will thereby be created regarding the symptomatic benefits of vitamin D supplementation, including in conditions in which a possible associated deficiency does not play a pathogenic role?
3. The note recommends measuring 25(OH)D levels in persons with secondary hyperparathyroidism by means of a dose of parathormone (PTH), which leading international guidelines do not recommend, as it is notoriously subject to great analytic and biological variability, costly (€22) and physiopathologically altered in most elderly patients. In addition, it is known that most individuals with vitamin D deficiency do not have above average PTH concentrations.
  4. The note also recommends measuring vitamin D levels in individuals affected by osteoporosis due to any cause or osteopathic diagnosed diseases that require mineralizing therapy, for which correction of hypovitaminosis should be propaedeutic for the beginning of therapy. And what about patients already undergoing therapy? And, further, why administer doses of 25(OH)D, given that even if these are above 20 ng/mL supplementation is recommended for recognized bone pathologies (as shown in the algorithm of Attachment 1)? It seems to me that the current text of the note does not clearly state what can be legitimately assumed from application of the algorithm, namely, that in all conditions of osteoporosis or of verified osteopathic diseases, including in those candidate to a mineralizing therapy, vitamin D supplementation is nonetheless recommended (as stated in note 79) and therefore reimbursed. In addition, in clinical practice, whether before or at the start of a mineralizing therapy, supplementation with higher or more generous doses of vitamin D is called for, such that measuring 25(OH)D levels is not in most cases indispensable in the clinical management of patients.
  5. Given that exposure to sunlight – as has been rightly recognized – represents the principal mechanism of vitamin D production (80%), how is it that among the risk conditions for hypovitaminosis D the most frequent ones are not given? These are conditions resulting from circumstances that necessitate reduced exposure to sunlight (for example, for reasons of work, disability, cultural prohibitions or side effects linked to UVB exposure), or from those linked to an inability to produce adequate quantities of vitamin D in spite of sun exposure, such as often occurs in the elderly. It does not seem proper to limit discussion of this point to a mere acknowledgement of the risk conditions generated by long-term therapy with drugs that interfere with vitamin D metabolism or of those diseases which can result in poor absorption.
  6. In my Region, testing for 25(OH)D levels in a single patient costs €17. Using cheaper pharmaceutical formulations, I can treat three patients with vitamin D for a year for this amount. Given that note 97 encourages the widespread and general usage of vitamin D – not to mention the frequent cases in which it demands it – do we not run the risk of shifting expense from prescription to diagnosis?
  7. The note states that doses higher than 40 ng/ml may be associated with additional risks, among which – as is specified in the relevant clarifications – that of neoplasms. This claim is based on several reports, upon which doubt has been cast by the very source cited in the note, and which other studies have contradicted. As far as I know, so far EU regulatory agencies have not issued any alerts on the risk of oncological pathologies. In any case, exceeding the limit of 40 ng/mL can easily be caused by following commonly recommended dosages ... or even by a nice sunny day. At present, this limit therefore appears to be unnecessarily alarmist, which among other things may result in doctors and patients further requesting repeated and useless tests for measuring 25(OH)D levels for fear of having exceeded them. It is known that before running the risk of the most certain side effect of vitamin D supplementation, hypercalcemia, over 100 ng/mL must be taken. In light of our current knowledge, I believe that in any case it would be more appropriate to warn of possible side effects with levels above 50 ng/mL, as stated in many guidelines.
  8. The minimum threshold of 20 ng/mL of 25(OH)D is deemed sufficient in the general population, though not for some particular risk conditions: in the elderly, in patients with secondary hyperparathyroidism or in those in mineralized therapy for osteoporosis, as is in part recognized on the basis of scientific evidence in point 5 of AIFA clarifications for health workers. Some authoritative scientific societies, which are not mentioned in the background section of the note, maintain that in such conditions 25(OH)D levels above 30 ng/mL provide greater guarantees.
  9. The note recommends interrupting corrective treatment once symptoms of the deficiency have disappeared, except in the case that they should resurface. But if they persist, perhaps because the conditions that expose patients to the risk of hypovitaminosis D cannot be modified, must I wait until my patient becomes ill again before treating him or her at the SSN's expense? What has happened to the appreciation for the benefits of prevention and in that sense respect for SPC recommendations for cholecalciferol?
  10. All notes issued by the AIFA essentially aim to define the criteria for the reimbursement of drugs for optimal therapeutic suitability. As note 79 reminds us, prescriptions should nonetheless be written following the recommendations and warnings of the information sheets for each drug. Not only is this principle not repeated in note 96, it is even, I believe, sometimes not even respected. A possible consequence of this neglect is that it could encourage, for example, the use of some known medications even if these present side effects or are not recommended. Furthermore, Attachment 1 provides indications for the use of specific doses and not for all uses authorized by the SPC. In addition, certain studies indicate that the doses recommended in the note are insufficient for certain types of patients.
  11. The note (in particular Attachment 1) recommends the need for specialist evaluation for certain conditions, such as kidney failure (I assume, by the way, that the incorrect unit of measure used for its definition is due to a typographical error); yet it fails to indicate whether there are criteria for vitamin D reimbursement in these conditions.

12. With regard now to the statement in the background section about the extra skeletal effects of vitamin D, according to which results of randomized clinical trials (RCTs) with high numbers of participants have not confirmed the hypothesis of benefits resulting from supplementation and have in particular identified areas of documented ineffectiveness in oncology and cardiology: it seems that the authors of this statement have not considered that currently available RCTs were largely conducted on

non-deficient subjects and are therefore not able to exclude possible benefits in conditions of deficiency (as one could rationally expect and as has in fact been observed in some sub analyses). And on the subject of recognized immunological effects: in this issue we feature an update from a well-known institute in Genoa on the role of vitamin D in rheumatological diseases. The authors conclude that even if the complexity of rheumatological and autoimmune diseases as well as several methodological limits

of published studies significantly circumscribe the possibility of making generalizations as to the therapeutic potential of cholecalciferol in these pathologies, preliminary data from these studies, together with the safety and low cost of cholecalciferol, strongly support its use in patients affected by these diseases, considering the potential and relevant clinical benefits.

What do you think?

I hope you enjoy reading this issue.

## Nota 96

<p>Farmaci inclusi nella Nota AIFA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- colecalciferolo</li> <li>- colecalciferolo/Sali di calcio</li> <li>- calcifediolo</li> </ul>	<p><i>La prescrizione a carico del SSN dei farmaci con indicazione “prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D” nell’adulto (&gt;18 anni) è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <p>Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D nei seguenti scenari clinici :</p> <p>indipendentemente dalla determinazione della 25(OH) D</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• persone istituzionalizzate</li> <li>• donne in gravidanza o in allattamento</li> <li>• persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa o osteopatie accertate non candidate a terapia remineralizzante (vedi nota 79)</li> </ul> <p>previa determinazione della 25(OH) D (vedi algoritmo allegato)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• persone con livelli sierici di 25OHD &lt; 20 ng/mL e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate)</li> <li>• persone con diagnosi di iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D</li> <li>• persone affette da osteoporosi di qualsiasi causa o osteopatie accertate candidate a terapia remineralizzante per le quali la correzione dell’ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all’inizio della terapia *</li> <li>• una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D</li> <li>• malattie che possono causare malassorbimento nell’adulto</li> </ul> <p>* Le terapie remineralizzanti dovrebbero essere iniziate dopo la correzione della ipovitaminosi D.</p>
---	---

Per guidare la determinazione dei livelli di 25OH vitamina D e la conseguente prescrizione terapeutica è possibile fare riferimento alla flow-chart allegata.

### Background

La vitamina D viene prodotta per effetto sulla cute dei raggi ultravioletti di tipo B (lunghezza d’onda 290 - 315 nm) che trasformano un precursore, il 7 deidrocolesterolo (la pro-vitamina D), in pre-vitamina D e successivamente in colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>). La vitamina D può essere quindi depositata nel tessuto adiposo o trasformata a livello epatico in 25OH vitamina D (calcidiolo o calcifediolo) che, veicolata da una proteina vettrice, rappresenta il deposito circolante della vitamina D. Per esercitare la propria attività biologica il 25OH colecalciferolo deve essere trasformato in 1-25 (OH)<sub>2</sub> colecalciferolo o calcitriolo, ligando naturale per il recettore della vitamina D. La sede principale della 1-idrossilasi è il rene ma questo enzima è presente anche nelle paratiroidi, ed in altri tessuti epiteliali.

La funzione primaria del calcitriolo è di stimolare a livello intestinale l’assorbimento di calcio e fosforo, rendendoli disponibili per una corretta mineralizzazione dell’osso. In ambito clinico, esiste una generale concordanza sul fatto che la vitamina D promuova la salute dell’osso e, insieme al calcio (quando indicato), contribuisca a proteggere dalla demineralizzazione (in particolare negli anziani).

Il dosaggio della 25 OH vitamina D (25OHD) circolante è il parametro unanimemente riconosciuto come indicatore affidabile dello status vitaminico (Ross AC et al 2011, Holick MF et al 2011, Adami S et al 2011, NHS 2018, NICE 2016).

Diversi organismi scientifici hanno prodotto raccomandazioni per l'esecuzione del dosaggio della 25OHD. I documenti sono per molti versi simili e partono dalla constatazione di base della inappropriatezza dello screening esteso alla popolazione generale (LeFevre ML et al 2015, LeBlanc EL et al 2015).

Le indicazioni all'esecuzione del dosaggio tuttavia differiscono tra i vari documenti di consenso. Esiste sostanziale concordanza sul concetto che la determinazione dei livelli di 25(OH)D dovrebbe essere eseguita solo quando risulti indispensabile nella gestione clinica del paziente (diagnostica differenziale o scelta della terapia).

Secondo i documenti prodotti da organismi regolatori, il dosaggio dovrebbe essere eseguito in un ristretto numero di pazienti con sintomi persistenti di profonda astenia, mialgie, dolori ossei diffusi o localizzati sospetti per osteomalacia o con PTH elevato o predisposizione alle cadute immotivate o in particolari condizioni di rischio (NHS 2018, NICE 2016). I documenti prodotti da Società Scientifiche riportano invece elenchi di categorie di persone a rischio di ipovitaminosi D tra le quali eseguire il prelievo; per esempio soggetti obesi includendo di fatto ampi strati della popolazione. (Cesareo R et al. AME 2018). Pare ragionevole limitare l'indagine a categorie ristrette notoriamente a rischio elevato come persone sintomatiche o chi assume cronicamente alcune categorie di farmaci (antiepilettici, glucocorticoidi, antiretrovirali, anti-micotici, colestiramina, orlistat etc.).

A scopo esemplificativo è stato elaborato un diagramma di flusso allegato.

Il valore di 25OHD pari a 20 ng/ml (50 nmol/l) è ritenuto, come supportato dalla letteratura scientifica, il limite oltre il quale viene garantito un adeguato assorbimento intestinale di calcio e il controllo dei livelli di paratormone nella quasi totalità della popolazione; per tale motivo esso rappresenta il livello sotto il quale iniziare una supplementazione (IOM 2011). L'intervallo dei valori compresi tra 20 e 40 ng/mL viene considerato come "*desirable range*" in base a motivazioni di efficacia, garantita oltre i 20 ng/mL, e sicurezza, non essendovi rischi aggiuntivi al di sotto dei 40 ng/mL (El-Hajj Fuleihan G et al. 2015).

### **Evidenze disponibili**

L'apporto supplementare di vitamina D è uno dei temi più dibattuti in campo medico, fonte di controversie e di convinzioni tra loro anche fortemente antitetiche.

Gli studi "storici" hanno concluso in modo decisivo a favore dell'efficacia della vitamina D nella prevenzione e nel trattamento di rachitismo ed osteomalacia (Mozolowski W 1939).

Studi più recenti e le meta-analisi che li includono, depongono a favore di una modesta riduzione del rischio di frattura delle dosi di vitamina D3 > 800 UI/die (specialmente se in associazione ad un apporto di calcio >1,2 g/die). Tra i vari studi inclusi nelle meta-analisi il peso maggiore spetta a quelli realizzati in ospiti di strutture protette mentre considerando solo popolazioni non istituzionalizzate, viventi in autonomia, la riduzione di rischio legata alla somministrazione di vitamina D risulta non significativa. (Trivedi DP et al. 2003, Bischoff-Ferrari HA et al. 2005, Bischoff-Ferrari HA et al 2012, Bolland MJ et al. 2014, Zhao JG et al 2017, USPSTF 2018, Bolland MJ et al. 2018). Tale effetto protettivo sul rischio di frattura negli ospiti delle strutture protette è la spiegazione più accreditata per giustificare il lieve effetto sulla riduzione di mortalità riscontrato in una revisione Cochrane nelle persone trattate con vitamina D (Bjelakovic G, 2014).

Diversi studi osservazionali hanno riportato in varie situazioni patologiche (cardiopatie, neoplasie, malattie degenerative, metaboliche respiratorie etc.) peggiori condizioni di salute in popolazioni con bassi livelli di vitamina D, questo ha portato a valutare con opportuni studi sperimentali l'efficacia della

supplementazione con vitamina D nella riduzione del rischio di diverse patologie (soprattutto extrascheletriche). I risultati di trial clinici randomizzati (RCT) di elevata numerosità non hanno confermato tali ipotesi e hanno delineato in oncologia e cardiologia aree di documentata inefficacia della supplementazione con vitamina D (Lappe J et al. 2017, Khaw KT et al. 2017, Zittermann A et al. 2017, Manson JE et al. 2019, Urashima M et al. 2019). Nonostante l'impiego di dosi relativamente elevate (2.000 UI/die e 100.000 UI/mese) le popolazioni trattate non presentavano vantaggi in termini di eventi prevenuti rispetto ai trattati col placebo.

### **Particolari avvertenze**

Le principali prove di efficacia antifratturativa sono state conseguite utilizzando colecalciferolo che risulta essere la molecola di riferimento per tale indicazione. La documentazione clinica in questa area di impiego per gli analoghi idrossilati è molto limitata e mostra per il calcitriolo un rischio di ipercalcemia non trascurabile. (Trivedi DP et al. 2003, Bischoff-Ferrari HA et al. 2005, Bischoff-Ferrari HA et al. 2012, Avenell A et al. 2014).

L'approccio più fisiologico della supplementazione con vitamina D è quello giornaliero col quale sono stati realizzati i principali studi che ne documentano l'efficacia; tuttavia al fine di migliorare l'aderenza al trattamento il ricorso a dosi equivalenti settimanali o mensili è giustificato da un punto di vista farmacologico (Chel V et al. 2008). In fase iniziale di terapia, qualora si ritenga opportuno ricorrere alla somministrazione di dosi elevate (boli), si raccomanda che queste non superino le 100.000 UI, perché per dosi superiori si è osservato un aumento degli indici di riassorbimento osseo, ed anche un aumento paradossale delle fratture e delle cadute (Smith H et al 2007, Sanders KM et al 2010). Una volta verificato il raggiungimento di valori di normalità essi possono essere mantenuti con dosi inferiori, eventualmente anche in schemi di somministrazione intervallati con una pausa estiva. **Il controllo sistematico dei livelli di 25OH-D non è raccomandato a meno che cambino le condizioni cliniche.**

Si rappresenta infine l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse che si verificano dopo la somministrazione dei medicinali, al fine di consentire un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali stessi. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare, in conformità con i requisiti nazionali, qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalit%C3%A0-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>.

## Bibliografia

Adami S, Romagnoli E, Carnevale V et al Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. *Reumatismo*, 2011; 63:129-147.

Avenell A., Mak J.C.S., O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014:CD000227.

Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD007470.

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005 May 11;293(18):2257-64.

Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes T Estimation of optimal serum 25hydroxyvitamin D for multiple health outcomes *Am J Clin Nutr* 2006; 24: 18-28.

Bischoff-Ferrari HA , Willett WC, Orav EJ, Lips P, et al. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention *N Engl J Med* 2012; 367: 40-49.

Bolland MJ, Grey A, Gamble GD et al. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential metaanalysis. *Lancet Diabet Endocrinol* 2014; 2: 307-320.

Bolland MJ, Grey A, Avenell A Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8757\(18\)30265-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8757(18)30265-1).

Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, et al. AME and Italian AACE Chapter. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients*. 2018 Apr 27; 10(5).

Chel V, Wijnhoven HAH, Smit JH et al. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents *Osteoporos Int*. 2008; 19: 663–671.

El-Hajj Fuleihan G, Bouillon R, Clarke B, Chakhtoura M, Cooper C, McClung M, Singh RJ. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels: Variability, Knowledge Gaps, and the Concept of a Desirable Range. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2015; 30: 1119–1133.

Heaney RP, Dowell MS, Hale CA et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*. 2003; 22: 142-146.

Holick MF et al for the Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1911-30.

Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011:462-468.

Kearns MD, Binongo JN, Watson D et al. The effect of a single, large bolus of vitamin D in healthy adults over the winter and following year: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Eur J Clin Nutr*. 2015; 69:193-197.

Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Top L, Camargo Jr. CA, Scragg R Effects of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and pos-hoc outcomes from the randomized, double blind, placebo controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 438-456.

Lappe J, Watson P, Travers Gustafson D, Recker R, Garland C, Gorham E, Baggerly K, McDonnell SH Effect of Vitamin D and Calcium supplementation on cancer incidence in older women JAMA 2017; 317: 1234-1243.

LeBlanc EL, Zakher B, Daeges M et al. Screening for Vitamin D Deficiency: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force Ann Intern Med. 2015; 162: 109-122.

LeFevre, ML on behalf of the USPSTF Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement Ann Intern Med. 2015; 162: 133-140.

Manson JE, Cook N, Lee i-M, et al ; VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. New Engl J Med 2019 Jan 3;380(1):33-44.

Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. J Clin Endocrinol Metab.2016 Feb;101(2):394-415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.

NHS Prevention, Investigation and Treatment of Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Adults. Guidance for prescribers 2018: 1-17 NICE. Vitamin D deficiency in adults—treatment and prevention. NICE Clinical Knowledge Summary. NICE, 2016. cks.nice.org.uk/vitamin-d-deficiency-in-adults-treatment-and-prevention (ultimo accesso 11 feb 2019).

Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL et al. Editors; IOM (Institute of Medicine). 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington,DC: The National Academies Press.

Sanders KM Stuart AL, Williamson EJ. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA. 2010; 303: 1815-1822.

Scragg R, Khaw KT, Top L, Sluyter J, Lawes CMM, Waayer D, Giovannucci E, Camargo Jr. CA, Monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and cancer risk: a post-hoc analysis of the randomized, double blind, placebo controlled ViDA trial. JAMA Oncology 2018; 4(11)182178 doi:10.1001/jamaoncol.2018.2178.

Smith H, Anderson F, Raphael H, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women - a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial Rheumatology (Oxford). 2007; 46: 1852-1857.

Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. BMJ 2003; 326: 469-474.

Urashima M, Ohdaira H, Akutsu T, Okada S, Yoshida M, Kitajima M, Suzuki Y for the AMATERASU Randomized Clinical Trial. Effect of Vitamin D Supplementation on Relapse-Free Survival Among Patients With Digestive Tract Cancers JAMA. 2019; 321: 1361-1369.

Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, Knabbe C, Birschmann I, Schulz U, Berthold HK, Pilz S, Gouni-Berthold I, Gummert JF, Dittrich M, Börgermann J. Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily. Eur Heart J. 2017; 38: 2279-2286.



## Allegato 1. Guida alla misurazione della 25OHD e alla successiva prescrizione della Vitamina D

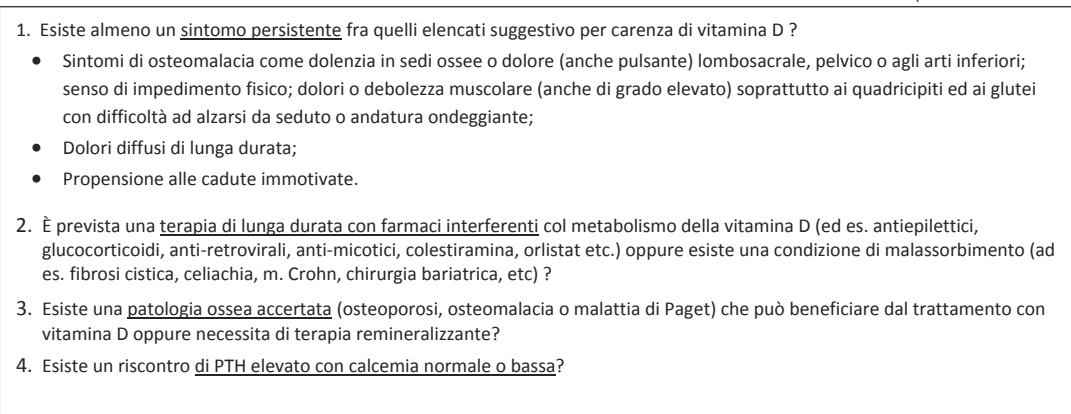
Diagramma di flusso applicabile a persone > 18 anni per la determinazione della 25OH Vit D

La flowchart non è applicabile nelle seguenti condizioni per le quali è indicata una valutazione specialistica:

- insufficienza renale (eGFR<30 mmol/L),
- urolitiasi,
- ipercalcemia,
- sarcoidosi,
- neoplasie metastatiche, linfomi,

NB: La determinazione dei livelli di 25OHD NON deve essere intesa come procedura di screening è NON è indicata obbligatoriamente in tutte le possibili categorie di rischio.

(adattato da NICE 2018)



↓ SI

↓ NO

È appropriata la prescrizione di una determinazione della 25(OH) D.  
Nell'interpretazione dei risultati considerare che il laboratorio potrebbe NON condividere i medesimi intervalli di normalità.

La determinazione della 25(OH) D, NON è appropriata.

Livelli di 25 (OH D)		
0 – 12 ng/mL (0-30 nmol/L)	13-20 ng/mL (30-50 nmol/L)	>20 ng/mL (50 nmol/L)
Prescrizione di: colecalfiferolo in dose cumulativa di 300.000 UI somministrabile in un periodo massimo di 12 settimane, suddivisibili in dosi giornaliere, settimanali o mensili (non oltre le 100.000 UI/dose per motivi di sicurezza)	Prescrizione di: colecalfiferolo in dose giornaliera di 750-1.000 UI o in alternativa dosi corrispondenti settimanali o mensili.	Considerare altre possibili cause dei sintomi. Con l'eccezione di patologie ossee riconosciute, la supplementazione con vitamina D non è raccomandata e pertanto non rimborsata dal SSN.
Prescrizione di: calcifediolo 1cps 2 volte al mese	Prescrizione di: calcifediolo 1cps/mese	

Verifica dei livelli della 25OH D a tre mesi nel caso non vi sia risoluzione del quadro clinico di partenza

La supplementazione con vitamina D, dopo la eventuale fase intensiva iniziale di 3 mesi, prevede:

- l'interruzione del trattamento a correzione avvenuta dei sintomi da carenza salvo ricomparsa degli stessi
- la prosecuzione per tutta la durata delle terapie remineralizzanti,
- la prosecuzione per la durata delle terapie interferenti col metabolismo della vitamina D (antiepilettici etc.)
- la prosecuzione in caso di osteomalacia, osteoporosi e malattia di Paget