

**Direttore Scientifico**

Maurizio Rossini

**Comitato Scientifico**

Andrea Fagiolini

Andrea Giusti

Davide Gatti

Diego Peroni

Francesco Bertoldo

Leonardo Triggiani

Paolo Gisondi

Pasquale Strazzullo

Sandro Giannini

Stefano Lello

**Assistente Editoriale**

Sara Rossini

**Copyright by**

Pacini Editore srl

**Direttore Responsabile**

Patrizia Pacini

**Edizione**

Pacini Editore Srl

Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

Info@pacinieditore.it

www.pacinieditore.it

**Divisione Pacini Editore Medicina**

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 3130255

atognelli@pacinieditore.it

**Redazione**

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224

lcastelli@pacinieditore.it

**Grafica e impaginazione**

Massimo Arcidiacono

Tel. 050 3130231

marcidiacono@pacinieditore.it

**Stampa**

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

ISSN: 2611-2876 (online)

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail: segreteria@aidro.org e sito web: www.aidro.org. Edizione digitale Settembre 2018.

# EDITORIALE

## Maurizio Rossini

Dipartimento di Medicina, Sezione di Reumatologia, Università di Verona

Carissimi, non so voi ma io comincio a chiedermi se nell'acritica applicazione della metodologia statistica alla base dell'*Evidence Based Medicine* abbiamo dimenticato il presupposto che dovrebbe guidarla: il razionale fisiopatologico e clinico. Mi spiego meglio. Sul *Journal of the American Medical Association* (JAMA) è stata pubblicata recentemente la raccomandazione dell'*United States Preventive Service Task Force* (USPSTF) sull'uso della supplementazione con vitamina D e/o calcio per la prevenzione primaria delle fratture negli adulti viventi in comunità<sup>1</sup>. Si conclude che sulla base degli studi disponibili non vi sono evidenze sufficienti in termini di bilancio rischi/benefici per raccomandare la supplementazione con calcio e vitamina D e anzi si consiglia nelle donne in postmenopausa la supplementazione con dosi di vitamina D e calcio  $\leq 400$  UI o 1000 mg/die rispettivamente perché aumenta il rischio di calcolosi renale. Peccato che queste raccomandazioni non siano applicabili a persone con una storia di fratture osteoporotiche, con aumentato rischio di cadute, o con diagnosi di osteoporosi o di carenza di vitamina D (!), visto che queste erano in gran parte escluse dagli studi considerati. Visto che il buon senso ci dice, sulla base delle conoscenze di fisiopatologia, che la vitamina D serve solo quando manca ... secondo me è come aver dimostrato che è inutile (se non dannoso) accendere una lampadina in una stanza nella quale non manca la luce! Per raggiungere questa conclusione c'era bisogno di una task force e di una complessa analisi?

Mi preoccupa anche l'impatto mediatico del messaggio conclusivo, che immagino sarà talvolta semplificato e comunicato o recepito in maniera acritica per esigenze editoriali od incompetenza.

E nelle persone a rischio di carenza? Smettiamo di fare prevenzione e attendiamo di documentarla, con relativi costi, o magari interveniamo solo quando la persona diventa paziente cioè sintomatica? Va anche considerato infatti che la stessa Task Force, secondo me giustamente, definisce insufficienti le evi-

denze in termini di bilancio benefici/rischi di uno screening del deficit di vitamina D in adulti asintomatici.

Credo d'altra parte che sia giustificato cercare di ridurre i costi esorbitanti della supplementazione con vitamina D ridimensionando le aspettative, migliorando l'appropriatezza dell'intervento, semplificandolo anche ricorrendo al solo buon senso ed evitando il ricorso alle soluzioni inutilmente più costose.

Una novità è rappresentata dalla recente autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) di una nuova formulazione del calcifediolo in capsule molli. Ben vengano nuove soluzioni, specie se a basso costo, che allargano le opzioni terapeutiche dei medici nell'interesse dei pazienti, anche se va ricordato che è il colecalciferolo a rappresentare la forma della vitamina D fisiologicamente prodotta e metabolizzata. Quello che mi lascia perplesso è l'RCP (riassunto delle caratteristiche del prodotto) del nuovo prodotto a base di calcifediolo. In particolare mi preoccupa:

- L'espressione inappropriata del contenuto in UI di vitamina D, quando è noto che il calcifediolo non è assolutamente comparabile al colecalciferolo in termini di farmacocinetica e forse anche di farmacodinamica e vi sia tuttora discussione sull'entità del rapporto di equivalenza tra i due<sup>2</sup>. Ciò potrà generare un ulteriore motivo di confusione sui dosaggi di vitamina D, peraltro pericolosa in termini di safety;
- L'indicazione e la dose raccomandata per il "trattamento della carenza di vitamina D nei

**Corrispondenza****MAURIZIO ROSSINI**

maurizio.rossini@univr.it

**VITAMIN D - UpDates**

2018;1(3/4):48-49

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

casi in cui risulta necessaria la somministrazione iniziale di dosi elevate ...": 0,266 mg di calcifediolo una volta al mese è da considerarsi una dose elevata se risulta la metà di quella ritenuta necessaria in recenti studi della Scuola del prof. Minisola<sup>3,4</sup> e considerato che l'emivita del calcifediolo è limitata a 2-3 settimane<sup>5</sup>?

- L'indicazione del "trattamento della carenza di vitamina D nei casi ... in cui sia preferibile una somministrazione dilazionata nel tempo, come nelle seguenti condizioni: come coadiuvante nel trattamento dell'osteoporosi, nei pazienti affetti da sindrome da malassorbimento, osteodistrofia renale, nelle patologie ossee indotte dal trattamento con corticosteroidi". Quali sono le evidenze a sostegno di trattamenti con calcifediolo preferibilmente dilazionati nel tempo in queste patologie?
- L'esigenza più volte ribadita di un "regolare controllo delle concentrazioni sieriche del 25-OH-colecalciferolo": questa prudenza potrebbe derivare dal fatto che l'incremento dei livelli sierici del 25-OH-colecalciferolo in seguito all'uso del calcifediolo, a differenza di quanto avviene con il colecalciferolo, non è fisiologicamente regolato. Peccato che l'uso di questa formulazione di calcifediolo, effettivamente poco costosa, potrà essere

così gravato da elevati costi di gestione nella pratica clinica;

- L'affermazione che "in caso di insufficienza epatica, l'assenza di produzione di sali biliari darà luogo a incapacità di assorbire il calcifediolo", quando invece è riportato che l'assorbimento intestinale del calcifediolo, a differenza di quello del colecalciferolo, si realizza largamente tramite la vena porta<sup>6</sup> e non dipende dalla presenza di acidi biliari<sup>7</sup>, tanto da giustificare, considerato anche il possibile deficit di 25OH-idrossilasi in condizioni di grave insufficienza epatica, l'uso preferibile del calcifediolo proprio in questa condizione<sup>2</sup>.

Voi cosa ne pensate?  
Buona lettura.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. *Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. JAMA 2018;319:1592-9. doi: 10.1001/jama.2018.3185.
- <sup>2</sup> Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, et al. *The clinical use of vitamin D metabolites*

*and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF)*. Endocrine 2015;50:12-26. doi: 10.1007/s12020-015-0606-x.

- <sup>3</sup> Minisola S, Cianferotti L, Biondi P, et al. *Correction of vitamin D status by calcidiol: pharmacokinetic profile, safety, and biochemical effects on bone and mineral metabolism of daily and weekly dosage regimens*. Osteoporos Int 2017;28:3239-49. doi: 10.1007/s00198-017-4180-3.
- <sup>4</sup> Russo S, Carlucci L, Cipriani C, et al. *Metabolic changes following 500 µg monthly administration of calcidiol: a study in normal females*. Calcif Tissue Int 2011;89:252-7. doi: 10.1007/s00223-011-9513-1.
- <sup>5</sup> Jones KS, Assar S, Harnpanich D, et al. *25(OH)D2 half-life is shorter than 25(OH)D3 half-life and is influenced by DBP concentration and genotype*. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3373-81. doi: 10.1210/jc.2014-1714.
- <sup>6</sup> Maislos M, Silver J, Fainaru M. *Intestinal absorption of vitamin D sterols: differential absorption into lymph and portal blood in the rat*. Gastroenterology 1981;80:1528-34.
- <sup>7</sup> Nechama H, Noff D, Edelstein S, et al. *Intestinal absorption of cholecalciferol metabolites in the rat*. Harefuah 1978;95:3-5