

### Direttore Scientifico

Maurizio Rossini

### Comitato Scientifico

Andrea Fagiolini

Andrea Giusti

Davide Gatti

Diego Peroni

Francesco Bertoldo

Giovanni Targher

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 - Febbraio 2020.

# EDITORIALE

## Maurizio Rossini

Dipartimento di Medicina, Sezione di Reumatologia, Università di Verona

Cari Colleghi,

Il timore espresso nel mio editoriale del 2° numero del 2019 della Rivista si è purtroppo dimostrato fondato e in assenza di un'occasione di dibattito con le Autorità Sanitarie sul bilancio costi/benefici della supplementazione con vitamina D e di un aggiornamento degli operatori sanitari su un suo uso più appropriato... ora rischiamo, secondo me, che molti pazienti non abbiano il giusto accesso al trattamento con vitamina D. Come sapete, infatti, di fronte all'esorbitante ed effettivamente ingiustificata spesa per la vitamina D in Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è recentemente ricorsa a una nota limitativa sulla prescrivibilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) di alcuni farmaci a base di vitamina D (colecalfiferolo, calcifediolo nella formulazione in capsule, colecalfiferolo/sali di calcio) con indicazione "prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D" nell'adulto (nota 96, vedasi in questo numero e successiva integrazione).

Il contenuto della nota riconosce l'importanza della supplementazione di vitamina D in condizioni di carenza, in particolare per la salute muscolo-scheletrica, ma il testo si presta secondo me a incerte se non equivoche interpretazioni e lascia spazio a numerosi dubbi, nonostante i successivi chiarimenti pubblicati dalla stessa AIFA per gli operatori sanitari e i cittadini.

All'introduzione della nota conseguirà sicuramente una riduzione della spesa per la supplementazione di vitamina D a carico del SSN, ma non necessariamente attribuibile al miglioramento dell'appropriatezza d'uso, in quanto il testo si presta dal mio punto di vista a interpretazioni restrittive a scapito di pazienti che ne dovrebbero invece avere diritto e giovamento. I costi per il SSN potrebbero in realtà aumentare, in termini di diagnostica e soprattutto di mancata prevenzione.

Secondo me i punti più critici del testo della nota 96 sono i seguenti:

1. Pur riconoscendo che la carenza di vitamina D può essere del tutto asintomatica (punto 3, scheda vitamina D - cittadino) se ne raccomanda il *dosaggio solo nelle persone sintomatiche*, notoriamente affette da grave carenza e soprattutto già affette da gravi complicanze di ipovitaminosi D come l'osteomalacia; ciò sembra contrastare con uno dei principi dell'AIFA che sempre si è preoccupata di raccomandare la prevenzione delle malattie piuttosto che il ricorso ai farmaci per il loro trattamento. Anche l'affermazione contenuta nella guida alla misurazione dell'allegato 1 alla nota, secondo la quale la determinazione dei livelli di 25(OH)D non è indicata obbligatoriamente in tutte le possibili categorie a rischio, si presta a dubbia interpretazione nella pratica clinica: significa che il medico può talora ignorare quelle condizioni di rischio o, come ritiene il sottoscritto, che è in tal caso superfluo e motivo di spreco il dosaggio perché comunque raccomandata la supplementazione a scopo preventivo?
2. La *sintomatologia indicata attribuibile a ipovitaminosi D* (astenia, mialgie, dolori diffusi o localizzati, dolenzia in sedi ossee, dolore lombosacrale, pelvico o agli arti inferiori, senso di impedimento fisico, debolezza muscolare soprattutto ai quadricipiti e ai glutei con difficoltà ad alzarsi da seduti, andatura ondeggiante, propensione alle cadute immotivate...) è

### Corrispondenza

Maurizio Rossini

maurizio.rossini@univr.it

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

© Copyright by Pacini Editore srl



L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.

- largamente diffusa ed aspecifica, il più delle volte non attribuibile a ipovitaminosi D ma ad altre molteplici condizioni, spesso ben più gravi: non si ritiene che ciò possa contribuire a disorientare i medici e a indurli eccessivamente al ricorso a dosaggi della 25(OH)D inutili e costosi? Non si ritiene inoltre che in tal modo si inducano eccessive aspettative in termini di benefici sintomatici della supplementazione con vitamina D anche in condizioni nelle quali l'eventuale associata carenza non ha comunque un ruolo patogenetico?
3. Viene indicata la *determinazione della 25(OH)D in persone con iperparatiroidismo secondario*, inducendo un altro dosaggio, quello del paratormone (PTH), non raccomandato in prima linea dalle principali linee guida internazionali, notoriamente soggetto a grande variabilità analitica e biologica, costoso (22 euro) e fisiopatologicamente alterato in gran parte degli anziani; inoltre è noto che la maggior parte degli individui con carenza di vitamina D non ha concentrazioni di PTH oltre la norma.
  4. Viene richiesta la *determinazione della vitamina D nelle 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. E quelli che sono già in terapia? In più, perché dosare il 25(OH)D visto che poi, anche se superiore a 20 ng/ml, è raccomandata la supplementazione in caso di patologie ossee riconosciute (come indicato nell'algoritmo dell'allegato 1)? Mi pare che l'attuale testo della nota non affermi chiaramente quanto consentito dall'applicazione dell'algoritmo e cioè che in tutte le condizioni di osteoporosi o osteopatie accertate, anche in quelle candidate a terapia remineralizzante, è comunque raccomandata (come indicato dalla nota 79) e pertanto rimborsata la supplementazione con vitamina D. Inoltre nella pratica clinica comunque, preliminarmente o all'inizio di una terapia remineralizzante, è opportuna una supplementazione con dosi maggiori o più generose di vitamina D, pertanto la determinazione dei livelli di 25(OH)D nella maggior parte dei casi non risulta indispensabile nella gestione clinica del paziente.
  5. Considerato che *l'esposizione solare*, come giustamente riconosciuto, rappresenta il meccanismo principale di produzione di vitamina D (80%), come mai tra le condizioni a rischio di ipovitaminosi D non sono indicate le più frequenti, cioè quelle legate a forzate condizioni di ridotta esposizione solare (ad esempio per motivi lavorativi, di disabilità o culturali o per condizioni che controindicano l'esposizione a UVB) o quelle legate a incapacità di produrre adeguate quantità di vitamina D nonostante l'esposizione solare, come ad esempio notoriamente in età avanzata? Non mi sembra corretto limitarsi a riconoscere quali condizioni di rischio una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D o malattie che possono causare malassorbimento.
  6. Il *dosaggio del 25(OH)D costa* nella mia Regione 17 euro; con questa spesa, ricorrendo alle formulazioni più economiche, posso trattare con vitamina D 3 pazienti per un anno. Considerato il largo e generico invito, se non il frequente obbligo del dosaggio previsto dalla nota 96, non si rischia di spostare la spesa dalla farmaceutica alla diagnostica?
  7. Si afferma che il *dosaggio superiore ai 40 ng/ml* può essere associato a rischi aggiuntivi, tra cui, si precisa nei relativi chiarimenti, il rischio di neoplasie, sulla base di alcune segnalazioni, peraltro poste in dubbio dalla stessa fonte citata e contraddette da altri studi. Non mi risulta che le Autorità Regolatorie Europee abbiano sino a ora segnalato alert riguardanti il rischio di patologie oncologiche. Pertanto il limite dei 40 ng/ml, peraltro facilmente superabile con le comuni posologie indicate... o a causa di una bella giornata di sole..., appare attualmente un ingiustificato motivo di allarme, che peraltro esporrà il medico e il paziente a ulteriori ripetute e inutili richieste di dosaggio del 25(OH)D per il timore di averlo superato. È noto che per incorrere nel rischio del più certo effetto indesiderato della supplementazione con vitamina D, l'ipercalcemia, si devono superare i 100 ng/ml e credo comunque che alla luce delle conoscenze attuali sarebbe più adeguato segnalare possibili effetti indesiderati sopra i 50 ng/ml, come affermato in diverse linee guida.
  8. La *soglia minima di 20 ng/ml* di 25(OH)D è ritenuta sufficiente nella popolazione generale, ma non in alcune condizioni di particolare rischio, negli anziani, nell'iperparatiroidismo secondario o nei pazienti in terapia remineralizzante per osteoporosi, come in parte riconosciuto in termini di evidenze scientifiche al punto 5 dei chiarimenti AIFA per l'operatore sanitario. Alcune autorevoli Società Scientifiche, ignorate nel background della nota, ritengono che in tali condizioni fornisca maggiori garanzie un livello di 25(OH)D superiore a 30 ng/ml.
  9. È *prevista l'interruzione del trattamento a correzione avvenuta dei sintomi da carenza* salvo ricomparsa degli stessi: ma se persistono, magari perché non sono modificabili le condizioni che espongono al rischio di ipovitaminosi D, devo attendere che il mio paziente torni ad ammalarsi per poterlo ritrattare a carico del SSN? Dove stanno il riconoscimento dell'opportunità della prevenzione e il rispetto in tal senso dell'indicazione da RCP per il colecalciferolo?
  10. Come ricordato nella nota 79, che come tutte le note AIFA è finalizzata fondamentalmente a definire i criteri di rimborsabilità dei farmaci per una migliore appropriatezza terapeutica, la prescrizione va comunque fatta nel *rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica* dei singoli farmaci. Questo principio non è ribadito e mi pare talora neppure rispettato dalla nota 96, che potrebbe ad esempio indurre l'uso di alcuni dei medicinali considerati anche quando controindicati o non indicati e che nell'allegato 1 fornisce indicazioni all'uso di specifici dosaggi e non a tutti quelli autorizzati da RCP. Inoltre vi sono studi che indicano come insufficienti per alcune tipologie di pazienti i dosaggi indicati nella nota.
  11. La nota (in particolare l'allegato 1) indica la *necessità di una valutazione specialistica per alcune condizioni*, come l'insufficienza renale (peraltro immagino sia un refuso di stampa l'unità di misura scorretta usata per la sua definizione), ma non indica se vi siano o no i criteri di rimborsabilità per la vitamina D in queste condizioni.

12. Riguardo all'affermazione contenuta nel background circa gli effetti extra-scheletrici della vitamina D, secondo la quale i risultati di trial clinici randomizzati (RCT) di elevata numerosità non avrebbero confermato l'ipotesi di benefici derivanti dalla supplementazione e avrebbero in particolare delineato in oncologia e cardiologia aree di documentata inefficacia ...mi pare non sia stato considerato che i RCT attualmente disponibili sono stati condotti in gran parte in soggetti non carenti e quindi

non sono in grado di escludere eventuali benefici in condizioni di carenza (come tra l'altro sarebbe più razionale attendersi e di fatto osservato in alcune sub-analisi).

In relazione appunto ai riconosciuti effetti immunologici, ospitiamo in questo numero un update di una nota Scuola genovese sul ruolo della vitamina D nelle malattie reumatologiche. Gli Autori concludono che sebbene la complessità delle malattie reumatologiche infiammatorie e autoimmunitarie e alcuni limiti metodologici degli studi pubblicati li-

mitino fortemente generalizzazioni circa il potenziale terapeutico del coledaliferolo in queste patologie, i dati preliminari degli studi, unitamente alla sicurezza e al basso costo del coledaliferolo supportano fortemente l'uso del coledaliferolo in pazienti affetti da queste malattie, in considerazione dei potenziali e rilevanti benefici clinici.

Cosa ne pensate ?

Buona Lettura

## 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 25OH D e alla successiva prescrizione della Vitamina D

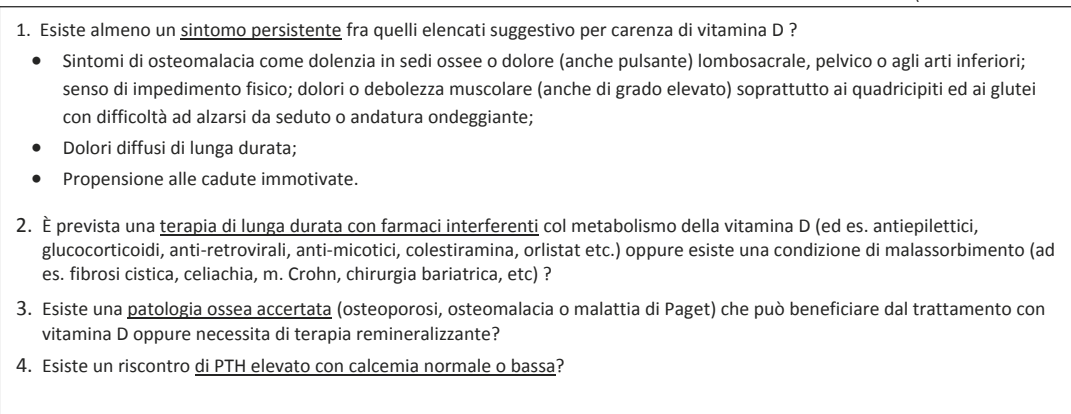
Diagramma di flusso applicabile a persone > 18 anni per la determinazione della 25OH Vit D

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 25OH D 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