

Direttore Scientifico

Maurizio Rossini

Comitato Scientifico

Francesco Bertoldo

Rachele Ciccocioppo

Andrea Fagiolini

Davide Gatti

Sandro Giannini

Paolo Gisondi

Andrea Giusti

Giovanni Iolascon

Stefano Lello

Diego Peroni

Gianerico Senna

Pasquale Strazzullo

Giovanni Targher

Leonardo Triggiani

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

Fabio Poponcini • Business Unit Manager

Tel. 050 31 30 218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato • Account Manager

Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it

Francesca Gori • Business Development &

Scientific Editorial Manager

fgori@pacinieditore.it

Manuela Mori • Digital Publishing & Advertising

Tel. 050 31 30 217 • mmori@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)

Registrazione presso il Tribunale di Pisa n. 2/18 del 23-2-2018
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 (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx>. Edizione digitale - Marzo 2023.

Maurizio Rossini

Dipartimento di Medicina,

Sezione di Reumatologia, Università di Verona

AGGIORNAMENTO AIFA DELLE NOTE 79 E 96 IN RELAZIONE ALLA VITAMINA D: CONFERME E DUBBI

In questo numero torniamo a fare il punto sul ruolo della vitamina D nei confronti del metabolismo fosfo-calcico e della salute scheletrica.

Lo facciamo pubblicando una sintesi sul corretto uso della supplementazione vitaminica D secondo le recenti raccomandazioni pubblicate dalla Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) ¹.

In particolare troverete un aggiornamento, sulla base delle attuali conoscenze, relativamente alla definizione della carenza, all'identificazione dei soggetti a rischio, all'opportunità o meno del dosaggio sierico del 25(OH)D, alle condizioni che indicano l'opportunità di una supplementazione e alle modalità preferibili per praticarla in termini di posologie e tempi.

Troverete, inoltre, indicazioni su come supplementare con vitamina D in caso di insufficienza renale o epatica o di concomitanti trattamenti farmacologici che interferiscono con il metabolismo epatico della vitamina D.

Infine, trovate indicazioni su quando temere effetti tossici, come ipercalcemia e ipercalcemia. Il tutto supportato da appropriate referenze bibliografiche, che potrete eventualmente integrare ricorrendo alle più recenti, che trovate nella ricca selezione bibliografica anche di questo numero. Le raccomandazioni della SIOMMMS sono state recepite, anche se purtroppo solo in parte, dai recenti aggiornamenti delle Note 79 ² e 96 ³ da parte dell'Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA).

NOTA 79

☺ Nelle "considerazioni generali" della nuova versione della Nota 79, trovate giustamente ribadita la raccomandazione a ricorrere a supplementi di calcio e vitamina D, ove dieta ed esposizione solare siano inadeguati, perché la carenza di vitamina D, in particolare, può vanificare in gran parte l'effetto dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi.

☹ Rispetto alla precedente versione della Nota, che raccomandava l'uso in particolare del colecalciferolo ed escludeva il ricorso ai metaboliti idrossilati sulla base delle precedenti linee guida pubblicate nel 2011 ³, è stato aggiunto in alternativa al colecalciferolo il calcifediolo, citando tra l'altro a presunto supporto le stesse linee guida ³ che invece indicavano il ricorso anche al calcifediolo, oltre al colecalciferolo, solo in condizioni di grave insufficienza epatica. Giustamente anche nelle "particolari avvertenze" della nuova versione della Nota 96 trovate riconosciuto che le principali prove di efficacia antifratturativa sono state conseguite utilizzando colecalciferolo, che risulta essere la molecola di riferimento per tale indicazione, mentre la documentazione clinica per gli analoghi idrossilati è molto limitata e il rischio di ipercalcemia non trascurabile.

☹ Nelle "particolari avvertenze" della nuova versione della Nota 79 relativamente ai pazienti con grave insufficienza renale, come nella precedente versione viene raccomandata la supplementazione con vitamina D₃, ma l'eventuale ricorso in questa condizione anche ai metaboliti 1-alfa-idrossilati della vitamina D, supportato dalle vecchie ³ e nuove

Corrispondenza**Maurizio Rossini**

maurizio.rossini@univr.it

How to cite this article: Rossini M. Editoriale. Vitamin D - UpDates 2023;6(1):2-3.

© Copyright by Pacini Editore srl



L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

linee guida ¹, è stato sorprendentemente sostituito con il ricorso ai metaboliti 25-alfa-idrossilati, senza peraltro nessun supporto bibliografico.

NOTA 96

- 😊 Si condivide la conferma dell'inappropriatezza di uno *screening* esteso alla popolazione generale, ritenendo che la determinazione dei livelli di 25(OH)D dovrebbe essere eseguita solo in presenza di fattori di rischio per carenza e quando risulti utile per la gestione clinica dei pazienti.
- 😊 Si apprezza il nuovo riconoscimento dell'opportunità di una supplementazione in persone con grave carenza di vitamina D, anche se asintomatiche.
- 😊 Apprezzabile il recepimento da parte di AIFA dell'opportunità di innalzare la soglia minima desiderabile dei livelli sierici di 25(OH)D da 20 ng/ml (o 50 nmol/L) a 30 ng/ml (o 75 nmol/L) nei pazienti affetti da iperparatiroidismo (primario o secondario) e in quelli affetti da osteoporosi o altre osteopatie accertate, riconoscendo che la correzione del deficit di vitamina D rimane, insieme alla correzione di un carente apporto di calcio con la dieta, uno dei capisaldi della terapia per l'osteoporosi, mentre la supplementazione con vitamina D in soggetti sani e senza carenza di vitamina D appare comprensibilmente inutile, come dimostrato dai risultati tutt'altro che sorprendenti di recenti studi clinici.
- 😊 Condivisibile il *warning* sul ricorso a dosi eccessive di vitamina D, in particolare per i potenziali effetti negativi sul riassorbimento osseo come segnalato da nostri studi ^{5,6}.
- 😊 Si apprezza la nuova inclusione tra i destinatari della prescrizione di vitamina D a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) senza necessità del dosaggio del 25(OH)D, oltre che delle persone istituzionalizzate, anche delle persone con gravi deficit motori o allettate che vivono al proprio domicilio, considerato che l'esposizione solare, come giustamente riconosciuto, rappresenta il meccanismo principale per soddisfare il fabbisogno di vitamina D.
- 😞 Manca ancora il riconoscimento di altre condizioni a rischio di ipovitaminosi D come quelle legate a forzate condizioni di ridotta esposizione solare (ad esem-

pio per motivi lavorativi o culturali o per condizioni che controindicano l'esposizione a UVB) o quelle legate a incapacità a produrre adeguate quantità di vitamina D, nonostante l'esposizione solare, come ad esempio in età avanzata ⁷.

- 😞 Non sono chiare le indicazioni per i pazienti già in terapia mineralizzante associata a supplementazione con vitamina D, come raccomandato dalla Nota 79. Si ritiene che la prosecuzione della supplementazione con vitamina D vada garantita a carico del SSN indipendentemente dalla determinazione della 25(OH)D anche in questi pazienti.
- 😞 Nell'allegato 1 della Nota, relativamente alle linee guida per la prescrizione di vitamina D, vengono indicate dosi di colecalciferolo rivelatesi spesso insufficienti in alcune condizioni, come, in particolare, in età avanzata, negli obesi, in caso di grave insufficienza epatica o di terapie croniche che interferiscono con il metabolismo epatico della vitamina D o in condizioni di malsorbimento ¹.
- 😞 Nello stesso allegato è indicato un trattamento alternativo al colecalciferolo con calcifediolo; quest'ultimo andrebbe indicato di seconda scelta, coerentemente con quanto riportato nella stessa Nota nelle "Particolari avvertenze" relativamente alle maggiori prove di efficacia e di sicurezza del colecalciferolo, specie se somministrato giornalmente. Anche la presunta maggiore rapidità del calcifediolo nel normalizzare i livelli di 25(OH)D è stata smentita dal nostro recente studio che ha dimostrato la possibilità di un'equivalente rapidità ricorrendo a dosi appropriate di colecalciferolo ⁸.
- 😞 Infine, in considerazione dei potenziali benefici extra-scheletrici della vitamina D, si condivide il fatto che allo stato attuale delle conoscenze non vi siano evidenze scientifiche certe di un beneficio della supplementazione in termini di costo/efficacia, ma si ritiene che attualmente tali benefici non si possano neppure escludere con certezza. Si veda, ad esempio, in questo numero un'analisi critica dello studio VITAL ⁹⁻¹¹, con luci e ombre.
Voi cosa ne pensate ?

Bibliografia

- ¹ Bertoldo F, Cianferotti L, Di Monaco M, et al. Definition, Assessment, and Management of Vitamin D Inadequacy: Suggestions, Recommendations, and Warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Nutrients* 2022;14: 4148. <https://doi.org/10.3390/nu14194148>
- ² Aggiornamento della Nota AIFA 79. *Gazzetta Ufficiale* n. 31 del 7-2-2023.
- ³ Aggiornamento della Nota AIFA 96. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2023/02/20/23A00990/SG>
- ⁴ Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al.; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). [Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS)]. *Reumatismo* 2011;63:129-147. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2011.129>
- ⁵ Rossini M, Adami S, Viapiana O, et al. Dose-dependent short-term effects of single high doses of oral vitamin D(3) on bone turnover markers. *Calcif Tissue Int* 2012;91:365-9. <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9637-y>
- ⁶ Rossini M, Gatti D, Viapiana O, et al. Short-term effects on bone turnover markers of a single high dose of oral vitamin D₃. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E622-E666. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2448>
- ⁷ Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;334:1104-1105. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)91124-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)91124-0)
- ⁸ Fassio A, Adami G, Rossini M, et al. Pharmacokinetics of Oral Cholecalciferol in Healthy Subjects with Vitamin D Deficiency: A Randomized Open-Label Study. *Nutrients* 2020;12:1553. <https://doi.org/10.3390/nu12061553>
- ⁹ LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, et al. Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. *N Engl J Med* 2022;387:299-309. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202106>
- ¹⁰ Hahn J, Cook NR, Alexander EK, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ* 2022;376:e066452. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066452>
- ¹¹ Chandler PD, Chen WY, Ajala ON, et al. Effect of vitamin D3 supplements on development of advanced cancer: a secondary analysis of the VITAL Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* 2020;3:e2025850. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25850>