

Sintesi delle nuove raccomandazioni 2024 dell'Endocrine Society: supplementazione vitaminica D per la prevenzione primaria

Francesco Pollastri¹, Angelo Fassio¹

¹ UOC Reumatologia, Verona, Italia

VITAMIN D

UpDates

2025;8(1):4-9

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2025-1>

INTRODUZIONE

L'Endocrine Society (ES) ha recentemente pubblicato nuove raccomandazioni sull'uso della vitamina D nella popolazione generale per la prevenzione di diverse malattie¹, da cui emergono diversi spunti interessanti che cercheremo di sviluppare in questo articolo. Queste linee guida sono state elaborate secondo la metodologia *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE), basandosi quindi su una rigorosa revisione sistematica della letteratura e su una metanalisi che raccoglie le evidenze disponibili fino a dicembre 2023². Si tratta senza dubbio del più approfondito stato dell'arte sull'argomento finora disponibile.

Il documento licenzia quattordici raccomandazioni, che rappresentano un riassunto pratico di quanto discusso nella metanalisi e che ne sintetizzano le principali evidenze. Seguendo il metodo GRADE, ciascuna raccomandazione è stata classificata in base al livello di robustezza delle prove disponibili, espresso con un numero di simboli "⊕" (da uno a quattro) (Tab. I).

Nella metanalisi, anche alla luce delle nuove evidenze maturate negli ultimi tredici anni dalla precedente³, la ES ha identificato cinque principali scenari in cui valutare la supplementazione empirica di vitamina D (Tabb. II, III):

1. bambini e adolescenti (1-18 anni);
2. adulti (19-74 anni);
3. anziani (≥ 75 anni);
4. donne in gravidanza;
5. soggetti con prediabete ad alto rischio.

Va sottolineato come nel presente lavoro venga sempre presa in considerazione una supplementazione "empirica" di vitamina D. Questo significa che l'uso dei supplementi viene raccomandato senza una valutazione iniziale dei livelli sierici di 25-idrossi vitamina D (25(OH)D) nel soggetto. In pratica, si

somministra un dosaggio di vitamina D a prescindere dallo stato basale della persona, spesso per la prevenzione o per il trattamento di una possibile carenza. Si noti inoltre che viene raccomandato principalmente il colecalciferolo (vitamina D₃) e preferibilmente con il regime giornaliero.

La presente revisione commenterà tale documento alla luce della prospettiva degli Autori e con l'integrazione di considerazioni e punti di vista di un ulteriore documento pubblicato di recente sul giornale *Endocrine Reviews* da parte di un gruppo di lavoro internazionale di esperti sull'argomento: *Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows*⁴.

IL DOSAGGIO DELLA 25(OH)D NELLA POPOLAZIONE GENERALE

In linea con le raccomandazioni italiane della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS)⁵, il panel di sviluppo delle linee guida della Endocrine Society raccomanda di non effettuare il dosaggio sistematico del 25(OH)D nella popolazione generale sana per ben note ragioni di sostenibilità e appropriatezza prescrittiva e per questo, come detto prima, si parla sempre di "supplementazione empirica".

Una novità sostanziale rispetto al 2011³ è il superamento (considerando la popolazione generale sana) della definizione di "sufficienza", "insufficienza" e "deficit" di 25(OH)D. Questa scelta, potenzialmente controversa, ha spinto la stessa ES a fornire un'ulteriore giustificazione in un comunicato pubblicato a luglio 2024⁶, sostenendo questa decisione sulla base della impossibilità di stabilire una soglia ideale di 25(OH)D per definire l'adequata o meno di questa vitamina nel sangue. È fondamentale ricordare, e lo faremo

Corrispondenza

Angelo Fassio

Angelo.fassio@univr.it

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Pollastri F, Fassio A. Sintesi delle nuove raccomandazioni 2024 dell'Endocrine Society: supplementazione vitaminica D per la prevenzione primaria. *Vitamin D – Updates* 2025;8(1):4-9. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2025-1>

© Copyright by Pacini Editore srl



Open Access

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>

Tabella I. GRADE: "grado" di certezza delle evidenze e forza delle evidenze.

Livello di evidenza	Spiegazione
Alto (⊕⊕⊕⊕)	Convinzione molto alta che l'effetto reale sia vicino all'effetto stimato.
Moderato (⊕⊕⊕○)	Convinzione moderata nell'effetto stimato; l'effetto reale è probabilmente vicino alla stima, ma vi è la possibilità che esso sia differente da essa, anche in maniera sostanziale.
Basso (⊕⊕○○)	Convinzione limitata nell'effetto stimato; l'effetto reale potrebbe essere differente rispetto a quello stimato, anche in maniera sostanziale.
Molto Basso (⊕○○○)	Convinzione scarsa nell'effetto stimato; l'effetto reale è probabilmente differente rispetto a quello stimato, anche in maniera sostanziale.

Tabella II. Vitamina D per la prevenzione delle malattie.

Età 1-18 anni	Età 19-49 anni	Età 50-74 anni	Età ≥ 75 anni	Gravidanza	Prediabete
Integrazione empirica di vitamina D*	Nessuna integrazione empirica di vitamina D*	Nessuna integrazione empirica di vitamina D*	Integrazione empirica di vitamina D*	Integrazione empirica di vitamina D*	Integrazione empirica di vitamina D*
Per prevenire il rachitismo nutrizionale e per la potenziale riduzione del rischio di infezioni delle vie respiratorie.	Seguire la Dose Giornaliera Raccomandata dell' <i>Institute of Medicine</i> (USA).	Seguire la Dose Giornaliera Raccomandata dell' <i>Institute of Medicine</i> (USA).	Per la potenziale riduzione del rischio di mortalità.	Per la potenziale riduzione del rischio di pre-eclampsia, mortalità intrauterina, parto pretermine, SGA e mortalità neonatale.	Per la potenziale riduzione del rischio di progressione a diabete.

DRI: Livelli di Assunzione Dietetica Raccomandata; RDA: Dose Giornaliera Raccomandata; SGA: *Small for Gestational Age*.**Tabella III. Sommario delle nuove raccomandazioni della Endocrine Society sull'uso della vitamina D nella popolazione generale.**

Raccomandazione	Livello di evidenza
1. Si suggerisce, in bambini e adolescenti di età tra 1 e 18 anni, di supplementare in maniera empirica la vitamina D allo scopo di prevenire il rachitismo secondario a carenza nutrizionale e potenzialmente di ridurre il rischio di infezioni delle vie respiratorie.	2 ⊕⊕○○
2. Nella popolazione generale adulta, più giovane di 50 anni, si suggerisce di non supplementare con vitamina D, in aggiunta alle "Assunzione Dietetica di Riferimento" per questa popolazione.	2 ⊕○○○
3. Nella popolazione generale adulta, più giovane di 50 anni, si suggerisce di non valutare in maniera routinaria i valori di 25(OH)D.	2 ⊕○○○
4. Nella popolazione generale, con una età tra i 50 e i 74 anni, si suggerisce di non supplementare in maniera routinaria la vitamina D, in aggiunta alle "Assunzione Dietetica di Riferimento" per questa popolazione.	2 ⊕⊕⊕○
5. Nella popolazione generale, con una età tra i 50 e i 74 anni, si suggerisce di non valutare in maniera routinaria i livelli di 25(OH)D.	2 ⊕○○○
6. Nella popolazione generale con una età pari o superiore ai 75 anni, si suggerisce di supplementare la vitamina D in maniera empirica per la potenziale riduzione del rischio di mortalità.	2 ⊕⊕⊕○
7. Nella popolazione generale con una età pari o superiore a 75 anni, si suggerisce di non valutare in maniera routinaria i livelli di 25(OH)D.	2 ⊕○○○
8. Si suggerisce di supplementare in maniera empirica la vitamina D durante la gravidanza, per il fatto che riduca il rischio di pre-eclampsia, mortalità intrauterina, nascite pretermine, SGA (<i>Small for Gestational Age</i>) e di mortalità neonatale.	2 ⊕⊕○○
9. Durante la gravidanza, si suggerisce di non dosare in maniera routinaria i livelli di 25(OH)D.	2 ⊕○○○
10. Si suggerisce, negli adulti con un elevato rischio di prediabete, di supplementare in maniera empirica la vitamina D, oltre a modificare lo stile di vita, per ridurre il rischio di progressione a diabete.	2 ⊕⊕⊕○
11. Si suggerisce, negli adulti con una età di 50 anni o maggiore, a cui è stata indicata la supplementazione di vitamina D, di farlo tramite una somministrazione giornaliera a dose ridotta, invece che attraverso una somministrazione non giornaliera e con dose più elevata.	2 ⊕⊕○○
12. Negli adulti sani, si suggerisce di non valutare in maniera routinaria i livelli di 25(OH)D.	2 ⊕○○○
13. Negli adulti con carnagione scura, si suggerisce di non valutare in maniera routinaria i livelli di 25(OH)D.	2 ⊕○○○
14. Negli adulti affetti da obesità, si suggerisce di non valutare in maniera routinaria i livelli di 25(OH)D.	2 ⊕○○○

più volte in questo articolo, che queste raccomandazioni sono rivolte esclusivamente alla popolazione generale sana, contesto in cui tale problematica non dovrebbe nemmeno porsi: essendo soggetti sani, il dosaggio della 25(OH)D non dovrebbe proprio essere richiesto.

IL CONCETTO DI “SOGLIA” PER LA 25(OH)D: UN TEMA DIBATTUTO

È ben documentata l'esistenza di una relazione tra i livelli sierici di 25(OH)D e i suoi effetti osteometabolici. Tradizionalmente, si è ritenuto che valori ≥ 30 ng/mL potessero essere considerati indicativi di adeguata replezione. Tuttavia, da anni la validità dei vari *cut-off* proposti è oggetto di dibattito. Questo vale soprattutto per l'interpretazione dei valori compresi nella cosiddetta “zona grigia” tra 20 e 30 ng/mL⁶. Infatti, nel 2011, l'*Institute of Medicine* (IOM) e la ES divergevano in maniera evidente indicando, rispettivamente, 20 ng/mL e 30 ng/mL come livelli minimi adeguati di 25(OH)D^{3,6}. Le recenti linee guida della SIOMMMS stabiliscono che nella popolazione generale sana valori < 10 ng/mL indicano carenza severa, < 20 ng/mL insufficienza, mentre livelli tra 20 e 50 ng/mL sono considerati ottimali. Diversamente, nei soggetti più fragili, il *cut-off* per l'insufficienza è stato suggerito a < 30 ng/mL. Tuttavia, anche in questo caso, viene riconosciuta l'incertezza sulla reale ricaduta clinica nei soggetti sani, motivo per cui non viene raccomandato lo screening sistematico della 25(OH)D⁵.

Le nuove raccomandazioni della ES prendono quindi le distanze da quelle del 2011, evitando di definire dei livelli soglia di adeguatezza per la popolazione generale sana. L'unico valore di riferimento riconosciuto è 20 ng/mL, considerato un *cut-off* negativo, ovvero il livello minimo raggiunto dalla popolazione che assume vitamina D attraverso la dieta seguendo le indicazioni delle *Dietary Reference Intakes* (DRI).

Questi valori soglia derivano da studi incentrati sul metabolismo osseo e basati su indicatori indiretti, come i livelli di paratormone (PTH) e i marcatori di turnover osseo⁶. Risulta certo straordinariamente complesso dimostrare con precisione le possibili ricadute cliniche dei diversi *cut-off* nella popolazione generale sana, una volta che abbiamo escluso la condizione di carenza grave (< 10 ng/mL).

Inoltre, la revisione sistematica della lettera-

tura non ha individuato alcun valore soglia di 25(OH)D ideale, nemmeno per quanto riguarda i benefici extrascheletrici della supplementazione. È possibile che questi effetti positivi possano dipendere più dall'*intake* regolare di colecalciferolo che non dal raggiungimento di specifici livelli plasmatici di 25(OH)D⁷.

Come già menzionato, quindi, la ES sconsiglia il dosaggio della 25(OH)D nella popolazione generale sana, non necessario e senza una reale ricaduta clinica, oltre che costoso. Per di più un utilizzo esteso di questo test (come purtroppo spesso avviene anche in Italia) potrebbe creare disparità di accesso, penalizzando coloro che non possono permettersi l'esame e che comunque gioverebbero della supplementazione “empirica”.

LE POPOLAZIONI ESCLUSE DALLE RACCOMANDAZIONI

La ES si riferisce con queste raccomandazioni per lo più alla popolazione generale sana. È pertanto importante sottolineare come queste considerazioni non possano essere applicate a pazienti con patologie associate a un alterato metabolismo della vitamina D, nei quali il dosaggio della 25(OH)D può essere invece più che giustificato, sia per la diagnosi di ipovitaminosi D che per il monitoraggio della terapia. Tra questi rientrano:

- soggetti con aumentato rischio di frattura;
- pazienti con disordini del metabolismo della vitamina D, come il malassorbimento (sindrome dell'intestino corto, bypass gastrico, malattie infiammatorie intestinali);
- individui con aumentato catabolismo o ridotta attivazione della vitamina D dovuta a terapie farmacologiche;
- pazienti con aumentata perdita renale di vitamina D, come nella sindrome nefrosica.

DETTAGLI SULLE NUOVE RACCOMANDAZIONI

Le raccomandazioni che a nostro avviso hanno le maggiori ricadute pratiche sono le seguenti:

- Raccomandazione 12 (2|⊕○○○): sconsiglia il dosaggio della 25(OH)D negli adulti sani in assenza di indicazione clinica, poiché non è stato definito un livello soglia applicabile all'intera popolazione;
- Raccomandazione 3 (2|⊕○○○): sconsiglia il dosaggio della 25(OH)D negli

adulti sotto i 50 anni;

- Raccomandazione 5 (2|⊕○○○): sconsiglia il dosaggio della 25(OH)D tra i 50 e i 74 anni;
- Raccomandazione 7 (2|⊕○○○): sconsiglia il dosaggio della 25(OH)D negli over 75;
- Raccomandazione 13 (2|⊕○○○): sconsiglia il dosaggio della 25(OH)D in soggetti con carnagione scura, in quanto la relazione tra melanina e produzione di vitamina D è variabile e non predicibile nel singolo individuo;
- Raccomandazione 14 (2|⊕○○○): sconsiglia il dosaggio della 25(OH)D negli individui obesi (BMI > 30 kg/m²), data l'assenza di trial clinici che colleghino specifici livelli di 25(OH)D a un *outcome* clinico;
- Raccomandazione 9 (2|⊕○○○): sconsiglia il dosaggio della 25(OH)D nelle donne in gravidanza sane, poiché non esistono valori soglia predittivi di esiti clinici rilevanti.

GLI EFFETTI SCHELETRICI

Come noto, livelli ridotti di 25(OH)D si associano a una diminuzione dell'assorbimento intestinale di calcio e fosfato e possono contribuire allo sviluppo di ipocalcemia e ipofosforemia. Nei casi più pronunciati, questa condizione può favorire l'insorgenza di iperparatiroidismo secondario, con conseguente aumento del turnover osseo^{4,8}.

Negli ultimi anni, diversi mega-trial hanno indagato l'efficacia della supplementazione con vitamina D nella riduzione del rischio di fratture nella popolazione generale sana. Tra questi, spiccano lo studio *Vitamin D and Omega-3 Trial* (VITAL), lo studio *DO-HEALTH*⁹ e lo studio *Vitamin D Assessment* (ViDA)¹⁰. I risultati di queste ricerche hanno sollevato dubbi significativi sull'utilità della supplementazione ai fini della salute muscolo-scheletrica.

Sebbene le limitazioni metodologiche di questi studi siano state ampiamente discusse¹¹⁻¹³ e nonostante un beneficio della supplementazione con vitamina D – soprattutto se associata a calcio – sia stato evidenziato da una *umbrella review* pubblicata nel 2022¹⁴, alcuni aspetti della discussione rimangono ancora oggetto di dibattito. Analizzando la letteratura – riferita sempre alla popolazione generale sana, quindi a soggetti con basso o bassissimo rischio basale per gli eventi in questione – la ES ha

concluso che il beneficio della supplementazione con vitamina D sarebbe marginale. Tuttavia, alcuni risultati emersi dal materiale supplementare di questa revisione sistematica appaiono interessanti. In particolare, la *eFigure 2.5b* del documento stesso riporta una metanalisi di quindici studi, da cui emerge una riduzione del tasso di incidenza (IRR) delle cadute del 9% rispetto al placebo (IRR 0,91, 95% IC 0,81-0,99)¹⁵. Inoltre, la dimensione dell'effetto appare più marcata nella sub-analisi che ha incluso gli studi in cui la supplementazione prevedeva sia calcio che vitamina D (IRR 0,73, 95% IC 0,53-0,91)¹⁵.

GLI EFFETTI EXTRA-SCHELETRICI

Le novità più rilevanti emerse dalla metanalisi riguardano i benefici della supplementazione sugli effetti extra-scheletrici. Va ricordato come circa il 3% del genoma dei mammiferi sia regolato dalla vitamina D. Inoltre, quasi tutte le cellule sono in grado di attivare la cascata metabolica che porta all'ormone attivo 1,25-diidrossivitamin D (1,25(OH)₂D) e il suo recettore (VDR) è ubiquitariamente espresso. Ad oggi, sono stati identificati oltre 10.000 geni target del VDR, di cui il 43% coinvolto nel metabolismo, il 19% nella formazione delle giunzioni cellulari e nell'adesione cellulare, il 10% nella differenziazione e nello sviluppo cellulare, il 9% nell'angiogenesi e il 5% nella transizione epitelio-mesenchimale, con azioni che includono anche la regolazione epigenomica¹⁶. È plausibile quindi attendersi un ruolo diretto della vitamina D nella regolazione di molteplici apparati, con delle potenziali implicazioni cliniche.

Numerosi dati indicano una correlazione tra la supplementazione con vitamina D (esclusivamente con regime giornaliero) e la riduzione della mortalità per cancro¹⁷. Allo stesso modo, diversi studi suggeriscono un possibile beneficio della vitamina D sulla salute cardiovascolare¹⁸, anche se il *Finnish Vitamin D Trial* (FIND), progettato per dimostrarlo sulla base di eventi cardiovascolari maggiori, non è riuscito da solo a confermare questo effetto¹⁹.

Più recentemente, sono emersi dati promettenti sulla prevalenza delle malattie autoimmuni. Nel trial VITAL è stata osservata nei soggetti sani, e peraltro neanche carenti, trattati con vitamina D, una riduzione dell'incidenza della comparsa di diverse patologie immuno-mediate²⁰. Altri studi supportano il ruolo della vitamina D nella modulazione

della risposta immunitaria, evidenziando un effetto protettivo sulle infezioni respiratorie sia nella popolazione pediatrica² che in quella adulta²¹.

L'1,25(OH)₂D possiede note proprietà antimicrobiche innate, esercitate attraverso l'induzione della β -defensina umana e della catelicidina¹⁶, molecole con attività antimicrobica. In particolare, livelli sierici di 25(OH)D < 10 ng/mL sono stati associati a un maggiore rischio di polmoniti batteriche²², un dato confermato anche da altri studi che rilevano un beneficio della supplementazione indipendentemente dai livelli basali di 25(OH)D. Diversi trial randomizzati e controllati (RCT) hanno evidenziato degli effetti positivi nei neonati e nei bambini in età prescolare, nei quali la supplementazione con vitamina D favorisce una guarigione più rapida dalle infezioni respiratorie e una ridotta insorgenza di sintomi respiratori^{2,4}.

Un'altra possibile correlazione è emersa anche nei confronti della severità dell'infezione da COVID-19. Livelli sierici ridotti di 25(OH)D sono stati associati a esiti peggiori di malattia, ad un aumentato rischio di long-COVID e ad una ridotta risposta alla vaccinazione. Allo stesso modo, livelli insufficienti di 25(OH)D sembrano essere associati a una maggiore frequenza di riacutizzazioni moderate o severe di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)⁴.

Oltre agli effetti immunomodulanti, la vitamina D sembra offrire un beneficio nei soggetti con prediabete o con predisposizione al diabete mellito di tipo 2. Questo effetto è stato recentemente confermato da una meta-analisi di tre ampi studi internazionali condotti negli Stati Uniti, in Norvegia e in Giappone, progettati per valutare il ruolo della vitamina D nella prevenzione della progressione da prediabete a diabete di tipo 2²³.

Per ultimo consideriamo i dati molto interessanti relativi alla mortalità. Diverse metanalisi, condotte prevalentemente in soggetti di età superiore ai 70 anni, hanno evidenziato un beneficio significativo della supplementazione con la sola vitamina D₃, mentre non sono disponibili evidenze altrettanto solide per la vitamina D₂⁴. Malgrado ciò sottolineiamo come le raccomandazioni della ES per la supplementazione negli anziani non distinguano tra vitamina D₂ e D₃⁴, come probabilmente sarebbe invece più appropriato fare.

LE RACCOMANDAZIONI SULLA SUPPLEMENTAZIONE

La ES fornisce raccomandazioni anche riguardo la supplementazione con vitamina D. In questo contesto, il termine supplementazione si riferisce sempre al concetto "empirico" e cioè all'apporto aggiuntivo di vitamina D, indipendentemente dall'assunzione alimentare, che si presume adeguata. Sulla base delle indicazioni della Commissione dell'IOM del 2011²⁴, sono state stabilite per la popolazione generale le *Dietary Reference Intakes*, che includono le Raccomandazioni Nutrizionali Giornaliere (RDA) per la vitamina D. La Commissione ha considerato 20 ng/mL di 25(OH)D come valore target di sufficienza, stabilendo la dose giornaliera necessaria per mantenere questa soglia⁶. Di conseguenza, si considera che la popolazione tra 1 e 70 anni (comprese le donne in gravidanza) assuma circa 600 UI al giorno, mentre negli over 70 la dose raccomandata sale a 800 UI. Pur partendo da questa premessa, l'ES riconosce che alcune categorie di popolazione possono beneficiare della supplementazione di vitamina D indipendentemente dai livelli basali di 25(OH)D.

RACCOMANDAZIONI CHIAVE SULLA SUPPLEMENTAZIONE CON VITAMINA D

- **RACCOMANDAZIONE 1 (2|⊕⊕○○):** si suggerisce la supplementazione empirica nei bambini e adolescenti (1-18 anni) per prevenire il rachitismo e per ridurre il rischio di infezioni respiratorie. È interessante notare che questa è l'unica raccomandazione con un outcome scheletrico. Nei vari studi considerati, il dosaggio di vitamina D varia tra 300 e 2000 UI al giorno.
- **RACCOMANDAZIONE 6 (2|⊕⊕⊕○):** si suggerisce la supplementazione empirica negli anziani ≥ 75 anni, sulla base delle evidenze relative alla riduzione della mortalità per tutte le cause. Una metanalisi di 25 RCT ha stimato un effetto protettivo del 4% (riduzione del rischio relativo: 95% CI 0,90-0,99). È importante sottolineare che le evidenze a supporto di questa raccomandazione sono numerose e che l'effetto della supplementazione sembra indipendente dal livello basale di 25(OH)D. Il dosaggio di vitamina D nei vari studi varia tra 400 e 3333 UI al giorno.
- **RACCOMANDAZIONE 8 (2|⊕⊕○○):** si raccomanda la supplementazione in

gravidanza, poiché potrebbe ridurre il rischio di pre-eclampsia, mortalità intrauterina e perinatale, parto prematuro e neonati SGA (*Small for Gestational Age*). Questa raccomandazione si discosta dalle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2016 e del 2020, che non raccomandano la supplementazione per timori di eventi avversi. Tuttavia, questi timori non trovano conferma nella revisione sistematica della letteratura. Il dosaggio di vitamina D nei diversi studi varia tra 600 e 5000 UI al giorno.

- **RACCOMANDAZIONE 10 (2|⊕⊕⊕○):** si consiglia la supplementazione nei soggetti con prediabete, per ridurre il rischio di progressione a diabete mellito di tipo 2. Anche in questo caso, la forza della raccomandazione è moderata.

COLECALCIFEROLO E SOMMINISTRAZIONE GIORNALIERA

Un aspetto particolarmente rilevante a nostro avviso riguarda la **RACCOMANDAZIONE 11 (2|⊕⊕○○)**, in cui si consiglia di preferire formulazioni di vitamina D a dosaggio più basso, somministrate quotidianamente, sia per la supplementazione che per il trattamento. I benefici extra-scheletrici della vitamina D, infatti, sembrano emergere esclusivamente con la somministrazione giornaliera, senza evidenza di eventi avversi significativi.

Questa osservazione potrebbe essere spiegata dal fatto che la somministrazione quotidiana garantisce un'esposizione più costante ai composti attivi del metaboloma della vitamina D, rispetto ad altre strategie di supplementazione potenzialmente meno efficienti nel mantenere una regolazione fisiologica ottimale.

CONCLUSIONI

A cento anni dalla sua scoperta, la vitamina D continua a essere un argomento di grande interesse scientifico: solo nel 2024, su PubMed sono stati indicizzati circa 5000 articoli con vitamina D nel titolo.

Le nuove raccomandazioni della ES, a nostro avviso, segnano un cambiamento significativo nella prospettiva sulla vitamina D, ridefinendo le modalità di prescrizione e di somministrazione. L'abbandono del concetto di soglia universale per la 25(OH)D sottolinea l'inappropriatezza di uno screening di massa nella popolazione generale in assenza di chiare indicazioni cliniche. Que-

sto spostamento di paradigma enfatizza la complessità della relazione tra salute scheletrica ed extra-scheletrica e i livelli plasmatici di 25(OH)D, un parametro difficile da modellare in maniera univoca nella popolazione generale sana a causa della presenza di numerosi fattori confondenti.

L'aspetto più interessante di queste nuove linee guida, a nostro avviso, è il maggiore focus sugli effetti extra-scheletrici della supplementazione, preferibilmente giornaliera e con colecalciferolo. Sebbene rimanga fuori discussione l'importanza di mantenere un adeguato status di vitamina D nei pazienti con patologie osteometaboliche, nelle persone sane le attuali evidenze suggeriscono che i benefici più rilevanti riguardano gli effetti extra-scheletrici, tra i quali: riduzione del rischio di infezioni respiratorie acute, prevenzione della progressione del prediabete a diabete mellito di tipo 2, riduzione delle complicanze in gravidanza, riduzione della mortalità negli anziani.

Queste considerazioni aprono nuove prospettive di ricerca, evidenziando il ruolo della vitamina D ben oltre il metabolismo osseo, con delle possibili implicazioni significative per la pratica clinica futura. Per tutto quanto finora detto, se consideriamo la popolazione sana, il problema non può e non deve più essere l'identificazione di eventuali soggetti carenti, ma al contrario il raccomandarne l'uso empirico in tutte le situazioni (ben identificate dalla ES) in cui ci siano comunque benefici clinici significativi.

Bibliografia

- 1 Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109:1907-1947. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290>
- 2 Shah VP, Nayfeh T, Alsawaf Y, et al. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109:1961-1974. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae312>
- 3 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>

- 4 Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, et al. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. *Endocr Rev* 2024;45:625-654. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnae009>
- 5 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>
- 6 McCartney CR, McDonnell ME, Corrigan MD, et al. Vitamin D Insufficiency and Epistemic Humility: An Endocrine Society Guideline Communication. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109:1948-1954. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae322>
- 7 Adami G, Fassio A. Vitamin D supplementation: better daily or by bolus? *VITAMIN D UpDates* 2021;4:8-10. [https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-2e\(n.d.\)](https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-2e(n.d.))
- 8 Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, et al. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res* 2008;23:1859-1863. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080607>
- 9 LeBoff MS, Bischoff-Ferrari HA. The Effects of Vitamin D Supplementation on Musculoskeletal Health: The VITAL and DO-Health Trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2023;78:73-78. <https://doi.org/10.1093/gerona/glad073>
- 10 Khaw K-T, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:438-447. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30103-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30103-1)
- 11 Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Assessment of research waste part 2: wrong study populations- an exemplar of baseline vitamin D status of participants in trials of vitamin D supplementation. *BMC Med Res Methodol* 2018;18:101. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0555-1>
- 12 Bolland MJ, Avenell A, Grey A. Assessment of research waste part 1: an exemplar from examining study design, surrogate and clinical endpoints in studies of calcium intake and vitamin D supplementation. *BMC Med*

- Res Methodol 2018;18:103. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0556-0>
- ¹³ Gatti D, Bertoldo F, Adami G, et al. Vitamin D supplementation: much ado about nothing. *Gynecol Endocrinol* 2020;36:185-189. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1731452>
 - ¹⁴ Chakhtoura M, Bacha DS, Gharios C, et al. Vitamin D Supplementation and Fractures in Adults: A Systematic Umbrella Review of Meta-Analyses of Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:882-898. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab742>
 - ¹⁵ Shah V. Supplemental File for A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Vitamin D, (n.d.). https://figshare.com/articles/journal_contribution/Supplemental_File_for_A_Systematic_Review_Supporting_the_Endocrine_Society_Clinical_Practice_Guidelines_on_Vitamin_D/25723914?file=46762606.
 - ¹⁶ Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev* 2019;40:1109-1151. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>
 - ¹⁷ Keum N, Chen Q-Y, Lee DH, et al. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality by daily vs. infrequent large-bolus dosing strategies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer* 2022;127:872-878. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01850-2>
 - ¹⁸ An P, Wan S, Wang L, et al. Modifiers of the Effects of Vitamin D Supplementation on Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Engineering* 2024;42:99-107. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2024.07.010>
 - ¹⁹ Virtanen JK, Nurmi T, Aro A, et al. Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the Finnish Vitamin D Trial: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2022;115:1300-1310. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab419>
 - ²⁰ 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>
 - ²¹ Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:276-292. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00051-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00051-6)
 - ²² Çolak Y, Nordestgaard BG, Afzal S. Low vitamin D and risk of bacterial pneumonias: Mendelian randomisation studies in two population-based cohorts. *Thorax* 2021;76:468-478. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215288>
 - ²³ Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, et al. Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data From 3 Randomized Clinical Trials. *Ann Intern Med* 2023;176:355-363. <https://doi.org/10.7326/M22-3018>
 - ²⁴ Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>