



REGIONE
ABRUZZO

AZIENDA SANITARIA LOCALE DI
LANCIANO – VASTO - CHIETI



**CORSO DI AGGIORNAMENTO PER
MEDICI DI MEDICINA GENERALE**

ANNO 2018

L'USO APPROPRIATO DELLA VITAMINA D

A cura di:

ANIMATORE DI FORMAZIONE: Dott. Giuliano Salvio

PRESENTAZIONE

Negli ultimi dieci anni sono aumentate in maniera esponenziale gli studi sulla vitamina D. Si sono trovate correlazioni tra deficit di vitamina D e varie patologie croniche. Questo ha stimolato i medici a ricercare sempre di più la presenza di deficit della vitamina D e, nei casi accertati, di iniziare la terapia sostitutiva.

Ad oggi non è stata ancora dimostrata l'utilità clinica della correzione del deficit. In conseguenza di tale comportamento negli ultimi tre anni si è assistito ad una esplosione della prescrizione di vitamina D con incremento sugli anni precedenti di oltre il 100%.

OBIETTIVO GENERALE DEL CORSO

Saper impostare una terapia appropriata con vitamina D nella pratica clinica quotidiana del medico di medicina generale

OBIETTIVO SPECIFICO

Quando effettuare il dosaggio ematico della la vitamina D e quando trattare con appropriatezza il deficit di vitamina D nella pratica clinica corrente della medicina generale

INDICE

Argomento	Pagina
Introduzione	4
Metabolismo	5
Meccanismo d'azione	7
Le fonti naturali	9
Il dosaggio ematico	11
Epidemiologia della carenza	14
Quando iniziare il trattamento	17
Il trattamento	18
Farmacoutilizzazione	22
Conclusioni	23
Bibliografia	24

INTRODUZIONE

Le conoscenze sulla vitamina D (colecalfiferolo o D3, sintetizzata nell'uomo e negli animali) si arricchiscono continuamente con nuovi dati ma, dopo entusiasmi iniziali ed un periodo di esiti discordanti, i risultati degli ultimi studi appaiono deludenti e ben diversi da quelli che i clinici si aspettavano.

Da anni è noto il ruolo della vitamina D nell'assorbimento intestinale del calcio e nella fisiologia del tessuto osseo; nuovi studi hanno portato ad ipotizzarne un ruolo nella funzione muscolare, nella regolazione del sistema immunitario e perfino una azione protettiva contro tumori e malattie cardiovascolari.

A fronte di tante stimolanti ipotesi, generate da studi osservazionali o in vitro, i dati a sostegno di un impiego esteso della vitamina D nella pratica clinica sono ancora pochi e gli esiti degli studi randomizzati sono contrastanti e tendenzialmente insoddisfacenti.

Da queste discrepanze, si fa strada l'ipotesi che l'ipovitaminosi D non sia "la vera causa" delle malattie osservate, ma piuttosto un dato "associato" alle singole malattie.

Nonostante questa penuria di evidenze conclusive, il dosaggio della vitamina D si è ampiamente diffuso anche in laboratori clinici periferici e viene sempre più richiesto. Le metodiche di dosaggio presentano rilevanti problemi di riproducibilità e - in più - vi sono importanti divergenze sulla definizione dei livelli di normalità e sulle conseguenti indicazioni alla terapia sostitutiva.

Secondo le linee guida più diffuse quasi il 90% della popolazione presenterebbe livelli di vitamina D tali da iniziare un trattamento sostitutivo: ma è ragionevole considerare anomalo un dato rilevabile nella grande maggioranza della popolazione?

Ad aumentare la confusione si aggiungono alcuni risultati preoccupanti riguardo la sicurezza della terapia sostitutiva ad alte dosi: due ampi studi randomizzati controllati hanno infatti mostrato un aumento delle cadute e delle fratture con l'impiego dei cosiddetti "boli" di vitamina D.

Questo pacchetto si propone di valutare e confrontare le prove di efficacia disponibili ai fini di rispondere ai principali quesiti pratici sulla vitamina D e cioè: quali consigli comportamentali dare, quando ricorrere al dosaggio ematico, a quali livelli iniziare un trattamento, quali preparati e quali schemi di trattamento utilizzare.

Le pratiche correnti presentano diversi punti contrastanti coi suggerimenti che derivano dalle evidenze disponibili: basti pensare che in Italia dal 2013 al 2014 la prescrizione di formulazioni a base di colecalfiferolo è aumentata del 34 % mentre nei primi 9 mesi del 2015 l'incremento rispetto all'anno prima è stato addirittura del 174%.

METABOLISMO DELLA VITAMINA D

La vitamina D è fortemente liposolubile. Essa viene rapidamente assorbita a livello duodenale e digiunale e quindi distribuita attraverso la circolazione linfatica quasi totalmente al tessuto adiposo, da cui viene liberata in piccole quantità rispetto alla quota immagazzinata.

Pertanto una maggiore massa adiposa “diluisce” la vitamina D, il che spiega perché il rischio della sua carenza sia più elevato nei soggetti obesi.

La vitamina D come tale rimane in circolo solo per brevissimo tempo e le sue concentrazioni ematiche sono pertanto molto ridotte (1-2 ng/ml) e, nel corso del transito epatico, vengono convertite in 25-idrossicolecalciferolo [25(OH)D₃] ad opera dell'enzima 25-idrossilasi. Questo processo metabolico può aver luogo anche in presenza di una riduzione del tessuto epatico funzionante.

La 25(OH)D è il principale metabolita circolante della vitamina D e le sue concentrazioni sieriche costituiscono l'indice biochimico più attendibile dello stato di replezione vitaminica.

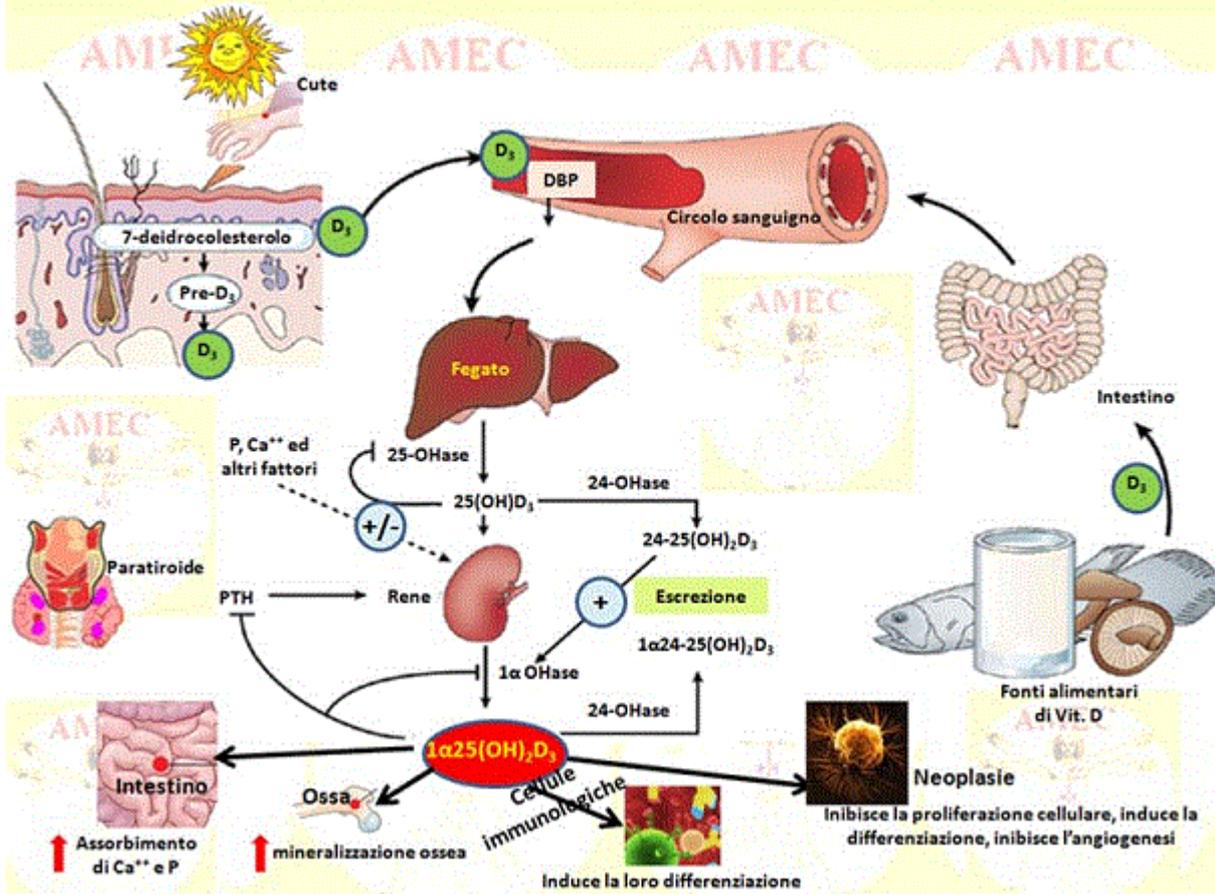
La 25(OH)D è un metabolita parzialmente idrofilo che si deposita solo a livello epatico e muscolare; la sua emivita è più breve di quella della vitamina D e tale da soddisfare il fabbisogno per non più di 12-18

giorni. Trascorso tale periodo, nei pazienti con carenza di vitamina D cui sia stato somministrato 25(OH)coleciferolo, dopo la sospensione del trattamento i livelli sierici di 25(OH)D tendono a ridursi rapidamente; la somministrazione di dosi mensili più elevate di calcifediolo supera questo problema.

La conversione in 1,25(OH)₂D₃ (o calcitriolo) ad opera della 1-alfa-idrossilasi è attuata a livello di vari tessuti (vedi sotto) sebbene la quota più rilevante e attinente il controllo del metabolismo minerale si realizzi nei tubuli prossimali renali, richieda la presenza di ormone paratiroideo (PTH) e sia in parte modulata dai livelli sierici del calcio e del fosforo. I metaboliti di-idrossilati hanno emivita brevissima e non vengono depositati a livello tissutale.

Nei soggetti affetti da insufficienza renale la produzione di 1,25(OH)₂D₃ viene progressivamente compromessa. Tuttavia l'attività alfa-idrossilasica non è più in grado di assicurare livelli ormonali normali solo in presenza di un notevole deterioramento della funzione renale. Di conseguenza la prevenzione della carenza di vitamina D con metaboliti idrossilati è giustificata solo nei pazienti affetti da insufficienza renale avanzata (stadio IV-V) (2).

METABOLISMO E FUNZIONI DELLA VITAMINA "D"



MECCANISMO D'AZIONE

Una volta attivata a 1,25(OH)₂D, la vitamina D si lega ad uno specifico recettore (VDR) che appartiene alla superfamiglia dei recettori per gli steroidi. In realtà sono stati identificati due tipi di recettori per la vitamina D. Il primo, localizzato nel nucleo, è in grado di stimolare direttamente la trascrizione di geni e quindi la sintesi ex-novo di proteine (meccanismo genomico).

L'altro recettore è localizzato sulla membrana cellulare e agisce inducendo la formazione di secondi messaggeri cellulari (come il cAMP, il diacilglicerolo, l'inositolo trifosfato, l'acido arachidonico) o fosforilando alcune proteine cellulari. Tale meccanismo d'azione non genomico è in grado di modulare in maniera rapida la risposta cellulare a vari stimoli.

I recettori per la vitamina D sono praticamente ubiquitari, a riprova del loro importante ruolo fisiologico, non solo nel metabolismo minerale ma anche in numerose altre funzioni dell'organismo. L'affinità del recettore della vitamina D per l'1,25(OH)₂D è mille volte maggiore rispetto a quella per la 25(OH)D o per altri metaboliti.

A. Effetti su intestino, tessuto osseo e muscolo

L'1,25(OH)₂D determina un aumento dell'assorbimento intestinale di calcio attraverso l'induzione della sintesi di una proteina espressa sull'orletto a spazzola delle cellule dell'epitelio intestinale, che lega lo ione e lo trasporta dal lume al citoplasma cellulare. Inoltre, l'1,25(OH)₂D facilita anche l'assorbimento passivo del calcio, aumentando la permeabilità delle "tight junctions" intercellulari.

L'azione della vitamina D sul tessuto osseo si esplica attraverso l'interazione con recettori per l'1,25(OH)₂D espressi dagli osteoblasti; è stato osservato che la vitamina D promuove la sintesi di alcune proteine, soprattutto l'osteocalcina, fondamentali per l'omeostasi del tessuto osseo.

L'1,25(OH)₂D inoltre induce la produzione di RANKL promuovendo così l'attivazione degli osteoclasti.

L'1,25(OH)₂D è in grado di stimolare la produzione di proteine muscolari ma soprattutto di attivare alcuni meccanismi di trasporto del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico, che risultano essenziali per la contrazione muscolare. In condizioni di ipovitaminosi D sono stati descritti quadri di miopatia prossimale (difficoltà ad alzarsi dalla sedia, impotenza funzionale nel portare le braccia sopra la testa, ecc.), di sarcopenia e di riduzione della forza muscolare, con disturbi dell'equilibrio e con conseguente aumento del rischio di cadute.

La carenza di vitamina D, soprattutto se protratta nel tempo, può portare a quadri di vera e propria disabilità. Il corrispettivo istologico è costituito da un'atrofia delle

fibre muscolari di tipo II, un aumento degli spazi tra le fibrille muscolari e la sostituzione del tessuto muscolare con cellule adipose e tessuto fibroso. Nei soggetti anziani questo fenomeno può sommarsi alla fisiologica perdita di massa muscolare (sarcopenia). È stata riportata una riduzione del rischio di cadute in seguito alla somministrazione di vitamina D in soggetti anziani.

B. Effetti extra- scheletrici

La vitamina D svolge importanti funzioni anche al di fuori del tessuto muscolo-scheletrico. E' stata infatti osservata la presenza di recettori per la vitamina D in vari tipi cellulari ed è stata documentata l'espressione della 1α -idrossilasi, ossia la capacità di produrre $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, nei macrofagi attivati, negli osteoblasti, nei cheratinociti e a livello di prostata, colon e mammella.

La produzione locale di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ non contribuisce al mantenimento dell'omeostasi calcemica, come dimostrato dal fatto che i pazienti nefrectomizzati o con grave insufficienza renale sono caratterizzati da livelli di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ praticamente indosabili.

La produzione locale di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sembrerebbe implicata nei meccanismi di regolazione paracrina della crescita cellulare, compresa quella tumorale. Tale documentata attività anti-proliferativa ha promosso l'utilizzo dell' $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ o dei suoi metaboliti nel trattamento della psoriasi e ne ha fatto ipotizzare l'impiego in alcuni tipi di neoplasie (prostata, mammella e colon).

L'identificazione del VDR nel tessuto renale e la correlazione negativa rilevata tra i livelli di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e renina suggeriscono un possibile ruolo della vitamina D anche nella regolazione della pressione arteriosa.

È nota inoltre la capacità della vitamina D di modulare l'attività del sistema immunitario, attraverso azioni esercitate sui linfociti B e T e sulle cellule della linea monocito-macrofagica. Una correzione del deficit di vitamina D potrebbe in tal senso contribuire alla riduzione del rischio di svariate malattie autoimmuni compreso il diabete tipo 1. Relativamente a quest'ultima patologia si rammenta che le cellule delle isole pancreatiche esprimono i recettori VDR e che l' $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ è in grado di promuovere la sintesi e la secrezione di insulina.

Tuttavia, per una parte degli effetti extrascheletrici ipotizzati in base agli studi di associazione manca tuttora una solida dimostrazione scientifica, poiché i pochi studi di intervento non hanno fornito risultati univoci.

LA QUANTITA' GIORNALIERA DI VITAMINA D CAPACE DI GARANTIRE IL RAGGIUNGIMENTO ED IL MANTENIMENTO DEL PICCO MASSIMO DI MASSA OSSEA E' DI 400-600 U/DIE (3)

LE FONTI NATURALI DI VITAMINA D

La luce solare

Nel decennio 1920 - 1930 vennero scoperti gli effetti dell'esposizione alla luce solare sulla prevenzione del rachitismo e identificato il ruolo dei raggi UV sulla produzione del colecalciferolo.

Solo i raggi UV di lunghezza d'onda tra 290 e 315 nm¹ risultano efficaci nella tappa iniziale che porta alla attivazione della Vit.D. Alle latitudini dell'Italia, tali condizioni si verificano in primavera ed estate tra le ore 10 e le 15 "solari" (non "legali"). Per la diversa inclinazione dell'asse terrestre, la finestra oraria di esposizione efficace si restringe in autunno fino quasi ad annullarsi ed in inverno.

L'efficacia della esposizione è minore se il cielo è nuvoloso o se la cute è fortemente pigmentata. Il vetro blocca i raggi UV e allo stesso modo l'impiego di filtri solari altamente protettivi (fattore di protezione 15).

L'esposizione al sole non causa ipervitaminosi perché la Vit.D prodotta in eccesso viene distrutta nella cute.

L'esposizione efficace: alcuni esempi

- nella stagione estiva l'esposizione di viso, collo e degli arti per 10-15 min. 2-3 volte/ settimana induce una produzione sufficiente di Vit.D.
- in primavera ed autunno (con esposizione limitata al viso e all'avambraccio-mano) sono necessari 20-30 min. per 3-4 volte/ settimana.
- "prendere il sole" in costume da bagno fino ad un lieve eritema equivale alla assunzione di circa 10.000-25.000 UI di Vit.D (pari a 40-100 gtt. dei preparati di colecalciferolo).
- trascorrere oltre 7 gg in soggiorno marino riduce il rischio di ipovitaminosi D nel corso dell'anno.

Con queste esposizioni non è stato registrato un incremento del rischio di tumori cutanei.

Le lampade UV

In commercio esistono diversi apparecchi emittenti raggi UV: sono le cosiddette lampade abbronzanti. Sul loro ruolo alternativo alla esposizione solare non esiste una posizione univoca.

Uno studio osservazionale ha rilevato che la maggior parte degli apparecchi emittenti dal 2 al 6% di radiazione UV di tipo B può rappresentare una sorgente alternativa di Vit.D mantenendo uno status vitaminico ed un valore densitometrico adeguati (4,5). Un ulteriore studio su pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali, ha dimostrato che le apparecchiature UV, se utilizzate con moderazione (non oltre 45 minuti alla settimana) indossando gli occhiali e con un filtro di protezione al volto, non incrementano il rischio di eventi avversi e di tumori cutanei (6).

Studi a più lungo termine tuttavia documentano un incremento del rischio di carcinoma basocellulare, spinocellulare e di melanoma invasivo, e addirittura del rischio di morte per neoplasia in generale in soggetti esposti ad apparecchiature eroganti raggi UV.(7,8)

Le autorità sanitarie americane in un documento supportato da numerose evidenze sostengono che, nella impossibilità di esporsi efficacemente al sole, è meglio ricorrere a sorgenti alimentari o a supplementi orali, piuttosto che alle lampade UV (9).

Gli alimenti

Pochi alimenti contengono Vit.D in quantità rilevanti (vedi tab.) essa è relativamente stabile e viene alterata poco da conservazione e cottura (10).

ALIMENTO	Categoria	Contenuto VD	% RDA
Il contenuto di Vitamina D si riferisce a 100 g di parte edibile di ogni alimento.(11)			
Olio di fegato di merluzzo	Oli e grassi	250 µg	5000 %
Sgombro sotto sale	Pesce	25,15 µg	503 %
Carpa	Pesce	24,7 µg	494 %
Anguilla	Pesce	23,3 µg	466 %
Salmone affumicato	Pesce	17,125 µg	342,5 %
Sgombro	Pesce	16,075 µg	321,5 %
Trota iridea	Pesce	15,875 µg	317,5 %
Salmone in scatola	Pesce	14,075 µg	281,5 %
Pesce spada	Pesce	13,95 µg	279 %
Tonno sott'olio	Pesce	6,725 µg	134,5 %
Tuorlo	Uova	5,45 µg	109 %
Gallinacci o finferli	Funghi	5,3 µg	106 %

Sardine sott'olio	Pesce	4,825 µg	96,5 %
Aringa	Pesce	4,175 µg	83,5 %
Stoccafisso	Pesce	4,025 µg	80,5 %
Trota	Pesce	3,875 µg	77,5 %
Caviale	Pesce	2,925 µg	58,5 %
Sogliola e platessa	Pesce	2,825 µg	56,5 %
Grasso della pancetta	Oli e grassi	2,525 µg	50,5 %
Costine di maiale	Carne di maiale	2,275 µg	45,5 %
Uovo	Uova	2,05 µg	41 %
Burro	Burro e panna	1,5 µg	30 %
Salsiccia di maiale	Salumi e insaccati	1,1 µg	22 %
Merluzzo	Pesce	0,9 µg	18 %
Wurstel di manzo e maiale	Salumi e insaccati	0,9 µg	18 %
Tacchino	Carne i	0,85 µg	17 %
Caprino	Formaggi	0,55 µg	11 %
Pecorino	Formaggi	0,5 µg	10 %
Grana	Formaggi	0,475 µg	9,5 %
Mozzarella	Formaggi	0,4 µg	8 %
Latte intero	Latte	0,05 µg	1 %

IL DOSAGGIO DELLA VITAMINA D

Il ruolo del dosaggio della 25OH vitamina D (25OHD) come indicatore dello status vitaminico della persona è stato valutato sia come test di screening generale sia come elemento di studio in popolazioni selezionate.

Quando dosare la vitamina D ? Dipende...

SEMPRE

In pazienti nei quali esista il fondato sospetto clinico di una carenza. Per esempio in caso di riscontro di incremento del paratormone oppure in presenza di sintomi neuromuscolari con astenia e mialgie gravi non responsive ai comuni analgesici.

TALVOLTA

in persone asintomatiche in presenza di particolari condizioni predisponenti (vedi tab.) o qualora non siano soddisfatte le condizioni ideali di apporto alimentare e soprattutto di esposizione solare.

MAI

Negli anziani residenti in strutture protette, dove gli studi mostrano una grave ipovitaminosi D nella quasi totalità dei casi. In questa popolazione il dosaggio della

25OHD non aggiunge dati decisionali ed è sempre indicata una supplementazione vitaminica.

MAI nei pazienti in cura con agenti remineralizzanti in quanto la supplementazione è comunque prevista dagli usuali schemi terapeutici.

Condizioni predisponenti alla carenza di Vitamina D

Difficoltà di assorbimento: fibrosi cistica, celiachia, m. Whipple, m. Crohn, chirurgia bariatrica, etc).

Anomala disponibilità (sequestro): obesità.

Aumentato catabolismo associato a farmaci: glucocorticoidi, anti-retrovirali immunosoppressori, anticonvulsivanti.

Ridotta sintesi o elevate perdite: insufficienza epatica grave, insufficienza renale avanzata, sindrome nefrosica, gravidanza, allattamento.

Da SIOMMMS 2011 mod.

I "rischi" di dosare la vitamina D

Adottando i valori di normalità maggiormente diffusi, ogni dosaggio della 25OHD ha elevatissime probabilità di tradursi in un trattamento poiché la definizione di "insufficienza" stabilita per livelli tra 20 e 30 ng/ml¹¹ fa sì che circa il 90% di esami risulti anormale.

Chi vede refertata la propria Vit.D come "insufficiente" si sente trascurato se non viene prescritta una terapia.

La correzione di un dato definito anomalo presuppone la dimostrazione di un legame solido con un evento o un processo patologico e la possibilità di incidere sul suo decorso: come vedremo nel caso specifico mancano entrambe le evidenze.

Senza queste basi esiste il rischio di prescrivere cure inutili anche per lunghi periodi.

Screening ? Assolutamente no.

Il dosaggio della 25OHD è stato considerato come possibile test di screening. Non esistono studi che abbiano valutato in modo appropriato l'efficacia di uno screening nella popolazione generale.

Non esistono inoltre dati a favore del fatto che il riconoscimento precoce dell'ipovitaminosi e la sua correzione possano migliorare il senso di benessere e il rischio di frattura nella popolazione non istituzionalizzata.

Il dosaggio della Vit.D su persone non a rischio quindi non dovrebbe essere eseguito.

PRINCIPALI INDICAZIONI CLINICHE AL DOSAGGIO DI 25(OH)VITAMINA D:

- Pazienti con diagnosi accertata di rachitismo o osteomalacia
- Pazienti con diagnosi accertata di osteoporosi
- Insufficienza renale cronica
- Insufficienza epatica
- Sindromi cliniche da malassorbimento intestinale
- Iperparatiroidismo primitivo e secondario
- Cadute frequenti nell'anziano
- Assunzione cronica di farmaci che inducono ipovitaminosi D: antiepilettici (fenobarbital), glucocorticoidi, antifungini, antivirali per HIV, colestiramina.

IL DOSAGGIO DELLA VITAMINA D

Il dosaggio della 25OH vitamina D sierica ha raggiunto una grandissima diffusione: negli ultimi 10 anni, la spesa sostenuta per l'esecuzione di tale esame (in Italia mediamente 14-17 € per determinazione) si è centuplicata nei paesi industrializzati. Applicando i criteri di normalità maggiormente in uso emerge una condizione di "anomalia" per quasi il 90% di campioni esaminati.

È inoltre importante considerare che studi di controllo di qualità hanno mostrato coefficienti di variabilità tali da far ritenere il dosaggio della Vit. D in genere poco affidabile.

Esistono inoltre importanti fattori di confusione: tra essi la diversità tra le unità di misura adottate e soprattutto la considerevole discrepanza tra gli "intervalli di normalità" indicati da organismi scientifici prestigiosi.

Vitamina D: normale o insufficiente?

Gli esperti dell'Institute of Medicine (IOM) americano, a seguito di una revisione sistematica hanno riscontrato per livelli di 16 ng/ml di 25OHD uno stato vitaminico adeguato (sufficienza) per almeno la metà della popolazione, ed hanno stabilito in 20 ng/ml (50 nmol/l) il limite oltre il quale viene garantito l'assorbimento ottimale di calcio dall'intestino e il controllo dei livelli di paratormone nella quasi totalità del campione studiato.

Viene esplicitamente dichiarato che livelli superiori a 20 ng/ml di Vit.D non conferiscono vantaggi clinici apprezzabili (12).

L'Endocrine Society americana ha prodotto una Linea Guida (13), che attualmente è la più seguita, adottata anche in Italia dalle Società Scientifiche di settore.

Il documento conferma la definizione di carenza per valori di 25OHD <20 ng/ml, ma introduce il concetto di "insufficienza" per livelli compresi tra 20 e 30 ng/ml, spostando il limite di normalità tra 30 e 100 ng/ml. I valori oltre 100 ng/ml sono stati definiti come "tossici" (v.tab.).

La differenza tra i due documenti è apparentemente esigua, ma ha ricadute pratiche enormi sui numeri di persone da trattare.

Considerando i dati rilevati nella maggioranza dei laboratori italiani, estendere il trattamento sostitutivo all'area della cosiddetta "insufficienza" vorrebbe dire applicare una etichetta di anormalità alla quasi totalità della popolazione adulta(14,15).

Gli autori della Linea Guida e di altri documenti dichiarano esplicitamente di aver fatto scelte prudenziali basandosi sul presupposto, dimostratosi poi erroneo, della assoluta innocuità della Vit.D .

Concentrazioni di riferimento	Giudizio clinico US. Endocrine Society
30 - 100 ng/ml (75 - 250 nmol/l)	normalità
20 - 29 ng/ml (50 -74 nmol/l)	insufficienza
< 20 ng/ml (<50 nmol/l)	carenza

Quando un valore è "normale" ?

La definizione dei livelli di normalità per un parametro di laboratorio può seguire criteri puramente statistici, ponendo come limite 2 deviazioni standard dalla media dei valori rilevati in una popolazione di riferimento ritenuta normale.

Per quegli analiti, ritenuti fattori di rischio (per es. la colesterolemia), gli intervalli di normalità sono correlati alla espressione clinica del rischio indotto.

In altri casi (la vitamina D tra essi) viene utilizzato un criterio legato alle presunte funzioni fisiologiche del parametro misurato, attribuendo il giudizio di normalità all'intervallo dei valori in grado di mantenere questa funzione fisiologica (nel caso specifico: l'assorbimento del calcio).

In ognuna di queste modalità di individuazione dei criteri di normalità o di accettabilità di un parametro esiste un ampio margine di arbitrarietà sul quale

vengono spesso esercitate pressioni da parte di portatori di interessi al fine di allargare la popolazione potenzialmente destinataria di un trattamento.

Cause della riduzione dell'attività della vitamina D

La sindrome clinica della carenza di vitamina D può essere la conseguenza di un'insufficiente produzione di vitamina D nella cute, di un inadeguato apporto alimentare, di una perdita accelerata, di un'alterata attivazione o della resistenza agli effetti biologici di 1.25(OH)₂D.

CAUSE DI RIDUZIONE DELLA VITAMINA D (16)

<p>Carenza di vitamina D Ridotta sintesi cutanea Carenza alimentare Malassorbimento</p> <p>Perdita accelerata di vitamina D Aumentato metabolismo : barbiturici Fenitoina, rifampicina Sindrome nefrosica</p> <p>Ridotta idrossilazione in posizione 25 Malattia epatica, isoniazide</p>	<p>Ridotta idrossilazione in posizione 1α Ipoparatiroidismo Insufficienza renale Ketoconazolo Mutazioni della 1α-idrossilasi Osteomalacia oncogenica Rachitismo ipofosfatemico legato al cromosoma X</p> <p>Resistenza degli organi bersaglio Mutazioni del recettore della vit. D Fenitoina</p>
--	--

EPIDEMIOLOGIA DELLA CARENZA DI VITAMINA D

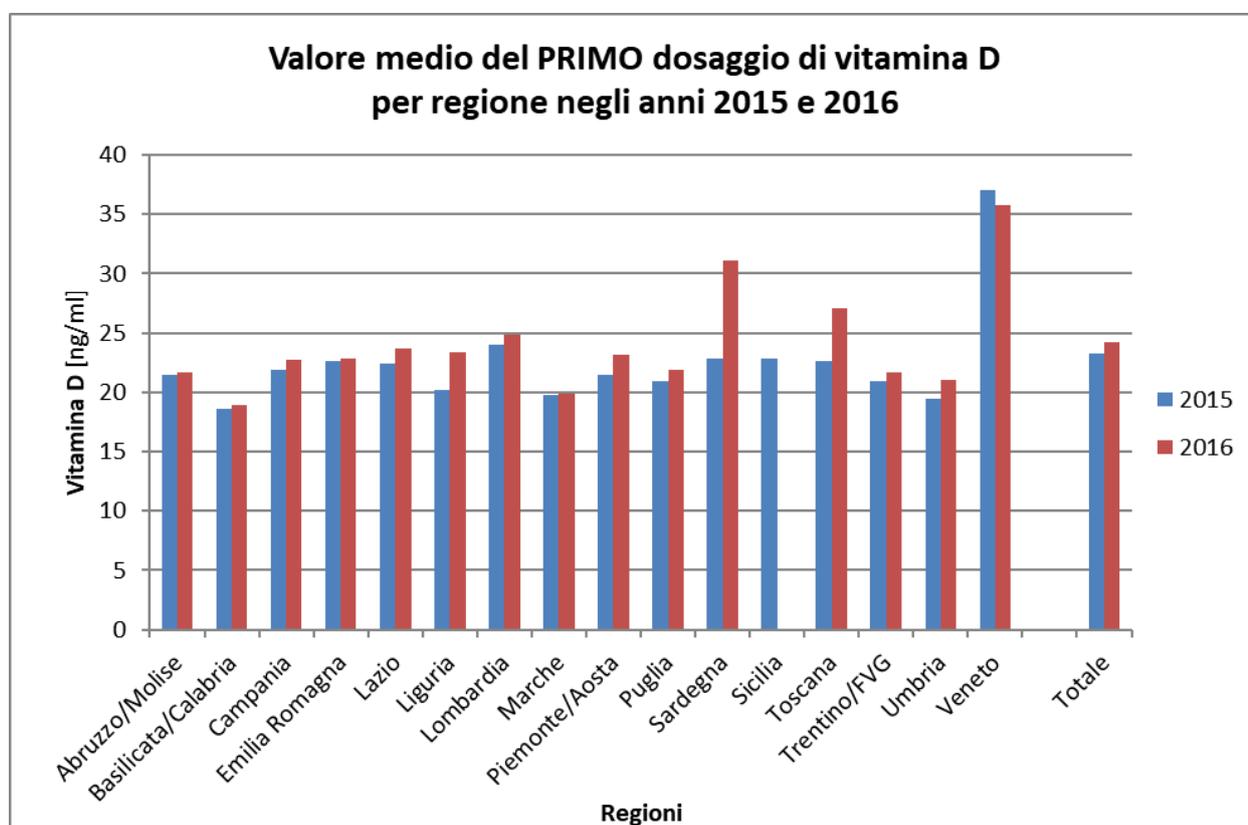
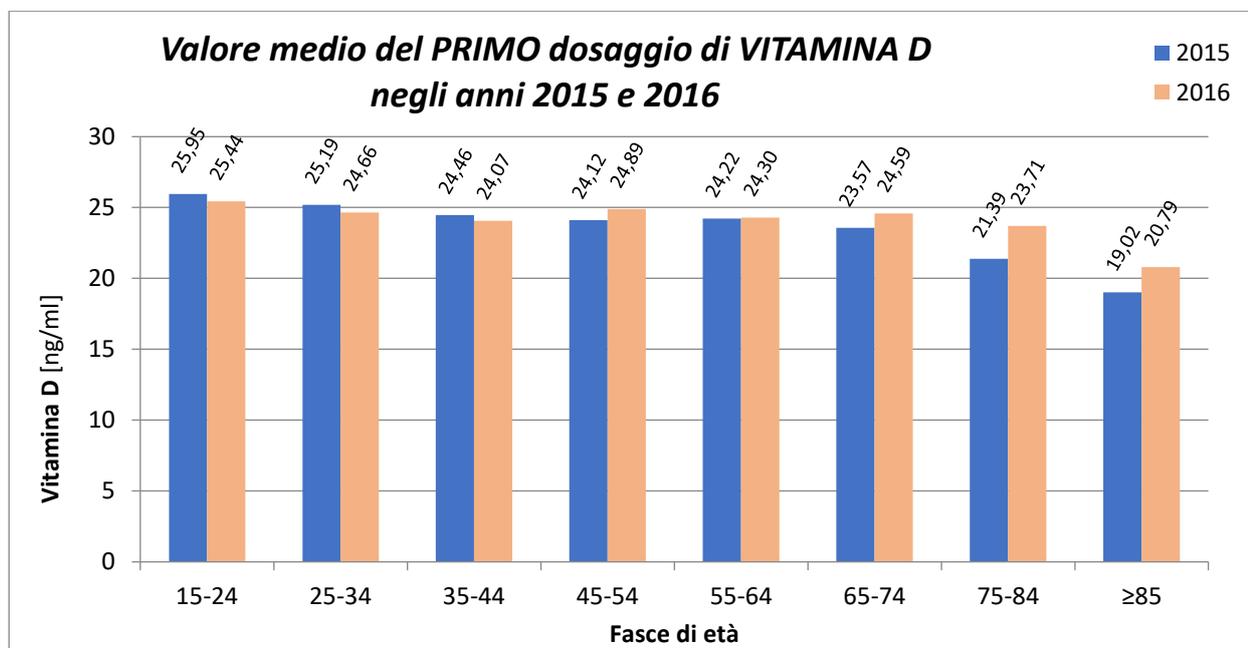
La carenza di vitamina D è particolarmente frequente in Italia, specie negli anziani e nei mesi invernali. La carenza è tanto comune e di tale entità che l'86% delle donne italiane sopra i 70 anni presenta livelli ematici di 25(OH)D inferiori ai 10 ng/ml alla fine dell'inverno. Questo rilievo assume aspetti drammatici nei soggetti istituzionalizzati o con altre patologie concomitanti, sia per la scarsa esposizione solare che per squilibri dietetici (2).

Una recente estrazione di dati (17) dal database di Health Search, il network a cui afferiscono 800 MMG italiani con una popolazione osservata di oltre un milione di pazienti ha estrapolato i dati su una popolazione naive al dosaggio della vitamina D aggiornati al 2016.

Sono stati esaminati 19.449 persone di età superiore a 15 anni, 15530 di sesso femminile e 3789 di sesso maschile. La media di tutta la popolazione è stata di 24.18 µg/ml (insufficienza), con valore medio più alto nei giovani (25.44 µg/ml) che scende con l'invecchiamento della popolazione fino a scendere al limite della carenza (20.79 µg/ml nei dati del 2016 e 19,02 µg/ml nei dati del 2015) nella popolazione di età > 85.

Non vi è una differenza tra i sessi essendo la concentrazione media nell'uomo di 24.17 µg/ml e nelle donne 23,23 µg/ml.

La stratificazione del dato per le regioni indica una omogenea distribuzione della carenza in tutte le regioni con due eccezioni, la Sardegna solo per il 2016 (valore medio della popolazione 31.08 µg/ml) e Veneto (35,74 µg/ml) (vedi tabelle).



QUANDO INIZIARE IL TRATTAMENTO

Sulla base di dati di laboratorio, gli esperti dell'IOM hanno identificato in 16-20 ng/ml la concentrazione di 25OHD che garantisce l'assorbimento ottimale del calcio e il controllo del paratormone. Questi livelli dovrebbero quindi rappresentare il limite al di sotto del quale iniziare un trattamento con vitamina D (18). Tale indicazione non è al momento supportata da studi clinici adeguati.

Studi con livelli di Vitamina D definiti "insufficienti".

Un trial clinico randomizzato (19) vs. placebo ha valutato la risposta a differenti dosi di Vit.D in 230 donne in menopausa con livelli insufficienti o addirittura carenti e con assunzione dietetica di calcio valutata normale. Le dosi sperimentate (800 UI/die e 50.000 UI ogni 15 gg) corrispondono alle 2 diverse tendenze di somministrare dosi "fisiologiche" giornaliere o dosi elevate ad intervalli maggiori.

I risultati hanno mostrato che entrambi gli schemi di trattamento portavano la 25OH D a livelli ritenuti normali anche in base ai criteri più restrittivi, ma **non** si traducevano in un beneficio rilevabile clinicamente (riduzione delle cadute o miglioramento della funzione muscolare) o un miglioramento della BMD vs. placebo.

Un RCT successivo (20) ha analizzato l'effetto di tre diversi schemi di trattamento in persone >70 anni con valori medi di Vit.D di partenza ai limiti della carenza. I trattati con 60.000 UI di Vit.D3/mese o 24.000 UI di Vit.D3+calcifediolo (schema combinato in uso in Svizzera) hanno evidenziato, rispetto al gruppo trattato con solo 24.000 UI, un significativo incremento del rischio di cadute nei 12 mesi dello studio senza mostrare benefici per i test di funzione muscolare.

Due importanti meta-analisi

Due recenti meta-analisi hanno valutato gli effetti di trattamenti con Vit.D da sola o associata a calcio su cadute, fratture, eventi cardiovascolari, patologie neoplastiche e mortalità.

Nella maggior parte degli studi inclusi i livelli basali di Vit. 25OHD risultavano <20 ng/ml.26-28. Con un approccio simile a quello applicato nelle analisi ad interim dei trial, quando si decide di terminarli precocemente, l'applicazione della tecnica di meta-analisi sequenziale ha consentito di individuare un corpo di evidenze tale da rendere praticamente inutili ulteriori studi con disegno analogo, in quanto non potrebbero modificare i risultati forniti dall'analisi già disponibile.

Nei 20 RCT valutati (29.535 soggetti) la Vit.D non è risultata in grado di modificare il rischio relativo di cadute ne' del 10% ne' del 15%.26 L'effetto della Vit.D con o senza calcio è stato valutato inoltre per il rischio cardiovascolare (9 RCT su 48.624 paz.), cerebrovascolare (8 RCT su 46.431 paz.) e di cancro (7 studi su 48.167 paz.) senza individuare modifiche del rischio relativo di almeno il 15%.

Nessun effetto è stato riscontrato nemmeno sul rischio globale di fratture (22 RCT su 76.497 paz.) o sulle fratture di femore in soggetti viventi in comunità (7 RCT su 46.237 paz.). L'unico effetto favorevole sulle fratture è stato rilevato somministrando Vit.D e calcio in popolazioni di pazienti istituzionalizzati (2 RCT su 3.853 paz.). (21)

e quindi...

Il trattamento di persone asintomatiche con livelli di Vit.D "insufficienti" non porta a benefici sulla funzione muscolare, sulle cadute e sulla densitometria ossea.

La somministrazione di Vit.D non riduce il rischio cardiovascolare o di cancro.

La supplementazione di Vit.D con o senza calcio ha effetti sulle fratture solo in popolazioni istituzionalizzate.

IL TRATTAMENTO

Una volta accertata l'indicazione alla terapia con Vit.D, diviene necessario scegliere il preparato da utilizzare e le modalità di somministrazione.

Essendo liposolubile, la Vit.D, in tutte le formulazioni ad uso orale, è meglio assorbita nel corso o al termine di un pasto contenente grassi.

Vitamina D: quale scegliere ?

Scegliere il principio attivo

Il colecalciferolo, Vitamina D3, è la sostanza identica a quella prodotta nella cute, disponibile in forme iniettabili o orali.

In alcune preparazioni orali la Vit.D3 è in associazione col Calcio, in altre è associata all'alendronato.

L'appropriatezza di quest'ultima associazione è discutibile essendo opposte le condizioni ottimali di assorbimento: a digiuno per l'alendronato, durante i pasti per la Vit.D.

L'ergocalciferolo, Vitamina D2 disponibile in fiale per uso orale o im, ha effetti non dissimili dalla Vit.D3 ma vi sono meno studi disponibili e non vi è accordo sulla affidabilità delle metodiche per il suo dosaggio.

Il 25(OH)coleciferolo, detto calcifediolo o calcidiolo, è il metabolita 25-idrossilato della Vit.D3. In Italia è disponibile solo in gocce. La sua somministrazione trova piena giustificazione nei pazienti con difetto epatico di idrossilazione, ma studi di farmacocinetica ne mostrano una migliore biodisponibilità e rapidità d'azione rispetto alla Vit.D3 anche in casi di malassorbimento.

Il calcitriolo (1,25(OH)₂ coleciferolo) è il metabolita sintetico attivo della Vit.D. Il suo effetto è rapido ma, essendo diretto e non regolato può esporre ad eventi avversi (ipercalcemia, urolitiasi) con maggiore frequenza rispetto alla Vit.D3. È indicato in caso di insufficienza renale grave (I V - V stadio) o nell'ipoparatiroidismo.

Diidrotachisterolo, impiegato nella correzione della ipocalcemia, e alfacalcidiolo, potenzialmente utile in pazienti con insufficienza renale, non dovrebbero essere impiegati nella terapia corrente della ipovitaminosi D.

SCHEMI DI TRATTAMENTO

Pazienti con valori di partenza molto bassi

Il trattamento viene raccomandato per livelli di Vit.D <20 ng/ml, la cosiddetta "carezza". Nelle persone con valori molto bassi molti autori raccomandano una dose iniziale "di attacco", seguita da dosi di mantenimento; anche le schede tecniche recepiscono in genere questo orientamento.

In realtà non esistono evidenze solide a favore di una correzione rapida del deficit di Vit.D.

In presenza di valori di 25OHD <10 ng/ml un trattamento sostitutivo con dosi elevate non ha fornito migliori risultati clinici; i dati degli studi disponibili sono contraddittori, spesso limitati a casistiche ristrette o segnalazioni aneddotiche.

Uno studio in pazienti operate per frattura di femore ha mostrato che la dose di 1.000 UI/die di Vit.D3 conseguiva analoghi effetti sui livelli di 25OHD con o senza una dose "di attacco" con 50.000 o 100.000 UI (22).

La somministrazione di 100 UI di Vit.D3 per 60 gg induce un aumento di 1 ng/ml di 25OHD; ipotizzando di somministrare 2.000 UI di coleciferolo al dì (8 gocce dei

comuni preparati) in due mesi si dovrebbero ottenere valori “sufficienti” anche in persone con livelli di base <10 ng/ml

Mantenimento: ogni giorno, settimana, mese o anno ...

Gli studi che hanno dimostrato la riduzione del rischio di frattura con Vit.D hanno impiegato dosi giornaliere di 700-800 UI (con o senza supplementazione di calcio). Nella pratica clinica sono invece impiegate preferenzialmente le dosi settimanali con una crescita esponenziale delle formulazioni destinate alla somministrazione quindicinale o mensile; questa scelta si basa esclusivamente su una asserita maggiore “comodità di assunzione”.

In realtà uno studio su 338 anziani istituzionalizzati ha mostrato che le dosi giornaliere (600 UI) fornivano i risultati migliori sulla 25OHD rispetto alle dosi settimanali (4.200 UI) o mensili (18.000 UI) e la somministrazione mensile conseguiva risultati peggiori di quella settimanale.(23)

Va rimarcato che i pochi studi disponibili di efficacia sulle fratture hanno comunque impiegato dosi giornaliere.(24)

Il costo quadruplo delle dosi di flaconi da 25.000 UI rispetto a quello della stessa dose di principio attivo in gocce, ne spiega l’elevata pressione promozionale.

L’assunzione di quantità elevate di Vit.D singole o ravvicinate, i cosiddetti “boli annuali”, ritenuta da molti compatibile con il conseguimento ed il mantenimento di livelli “fisiologici” di 25OHD,40 è stata fortemente messa in discussione dai risultati degli unici due RCT ad oggi disponibili. Nei gruppi trattati con dosi elevate orali o parenterali di Vit.D si osservava un aumento significativo di cadute e/o di fratture.(25,26)

Dovrebbe essere preferita la via di somministrazione orale pur in assenza di studi che ne documentano la preferibilità. Secondo le LG, l’impiego della via parenterale andrebbe prudenzialmente limitato ai casi con accertato o presunto ridotto assorbimento per os (es. chirurgia bariatrica o malattie infiammatorie intestinali) preferendo dosi di 100.000 UI/3-4 mesi, risultate sicure diversamente dalle dosi annuali.

**FORME FARMACEUTICHE DISPONIBILI SUL MERCATO ITALIANO PER IL
TRATTAMENTO DELLA IPOVITAMINOSI D.**

T.In. = trattamento iniziale; M = Mantenimento

	Dose Raccomandata	Forme Farmaceutiche	Modalità di somministrazione	Costo DDD	Generico
Ergocalciferolo (vit.D2)	T.In. 800.000 UI M. 400 UI/die	fl. bevibili e iniettabili: 400.000 UI	T. In. 400.000 UI per 2 gg consecutivi M 1 fl/anno (inizio inverno)		No
Colecalciferolo (vit.D3)	T.In. 100 U.I./die per ogni ng/mL di differenza tra i livelli minimi ed i livelli del paziente per 2-3 mesi	fl. bevibili e iniettabili: 100.000 UI	T.In. 2 fl/mese per 3 mesi M 1 fl/ 2-4mesi		NO
	M 750-1000 U.I./die	fl. bevibili e iniettabili: 300.000 UI	T.In.1 fl da ripetere dopo 6 sett M 1 fl/ 6-12 mesi		SI
	Dosi da incrementare sino ad essere raddoppiate o triplicate in pazienti obesi o predisposti a grave deficit	ggt: 250 UI/gt	T.In. 20-40 gtt./die per 1-2 mesi M Giornaliera 3-4 ggt/die M Settimanale 25- 30ggt ogni 7 gg Gravidanza 3° trimestre: 3-4 ggt/ die		SI
		flaconi orali: 25.000 UI e 50.000 UI	T.In. 50.000 UI /sett per 8-12 sett. M 25.000-50.000 UI/mese		SI
Calcifediolo (25OHD)	T.In.:20-60 µg/die M 15-30 µg/ die gtt:	5 µg/gtt	T.In. 20-60 µ g/ die M 15-30 µ g/ die No		NO
Calcitriolo 1-25(OH) ₂ colecalciferolo	0,25 -1 µg/die	cps molli: 0,25 - 0,5 µg	0,5 - 1 µg/die		SI

FARMACOUTILIZZAZIONE

Negli ultimi anni si è assistito a forte incremento dei consumi della vitamina D ed analoghi (+24,8%), diventando nel 2016 la prima categoria in termini di consumi (106,2 DDD/1000 ab die). In termini di spesa sanitaria la stessa classe è passata dal 41° posto nel 2014 al 6° nel 2016, per un importo di € 3,06 pro-capite (27).

Tabella 9. Primi trenta principi attivi per spesa farmaceutica convenzionata di classe A-SSN: confronto 2012-2016

ATC	Principio attivo	Spesa pro capite	%	Rango 2016	Rango 2015	Rango 2014	Rango 2013	Rango 2012
A	Pantoprazolo	4,55	2,60	1	1	1	3	5
C	Rosuvastatina	4,18	2,38	2	2	2	1	1
C	Atorvastatina	3,59	2,05	3	5	6	10	4
A	Lansoprazolo	3,21	1,83	4	4	4	4	3
R	Salmeterolo e altri anti-asmatici	3,11	1,77	5	3	3	2	2
A	Colecalciferolo	3,06	1,75	6	13	24	41	-
J	Amoxicillina e acido clavulanico	2,90	1,65	7	7	7	6	8
C	Simvastatina e ezemitebe	2,89	1,65	8	8	10	13	13
A	Omeprazolo	2,83	1,61	9	6	5	5	7
G	Dutasteride	2,57	1,47	10	7	13	17	18
A	Esomeprazolo	2,48	1,42	11	9	9	12	15
C	Olmесartan medoxomil	2,40	1,37	12	12	14	14	16
B	Enoxaparina sodica	2,36	1,35	13	10	11	11	10
C	Olmесartan e idroclorotiazide	2,17	1,24	14	15	16	18	20
N	Pregabalin	2,15	1,23	15	16	17	20	24
C	Ramipril	2,01	1,15	16	17	15	19	17

Tabella 10. Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2012-2016

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%	Rango 2016	Rango 2015	Rango 2014	Rango 2013	Rango 2012
A	Colecalciferolo	104,12	9,18	1	1	1	-	-
B	Acido folico	66,33	5,85	2	2	3	3	3
C	Ramipril	61,28	5,40	3	3	2	1	1
B	Acido acetilsalicilico	52,57	4,63	4	4	4	2	2
C	Atorvastatina	37,75	3,33	5	5	5	4	5
C	Amlodipina	26,69	2,35	6	6	6	5	4
C	Furosemide	24,65	2,17	7	7	7	6	6
A	Metformina	20,54	1,81	8	9	10	10	10
A	Pantoprazolo	20,05	1,77	9	8	9	11	11
H	Levotiroxina	19,62	1,73	10	10	12	8	8
A	Omeprazolo	17,63	1,55	11	11	11	9	9
A	Lansoprazolo	16,57	1,46	12	12	8	7	7
C	Simvastatina	14,73	1,30	13	13	13	12	13
C	Valsartan	14,60	1,29	14	14	14	14	14
C	Nebivololo	14,23	1,25	15	15	16	15	16
C	Rosuvastatina	12,32	1,09	16	17	15	13	12
A	Esomeprazolo	12,25	1,08	17	16	17	17	19
C	Enalapril	10,55	0,93	18	18	18	16	15
C	Valsartan e diuretici	10,54	0,93	19	19	19	18	18
G	Tamsulosina	9,49	0,84	20	21	23	24	24
C	Lercanidipina	9,30	0,82	21	22	22	21	21
C	Bisoprololo	9,25	0,82	22	27	27	32	-
C	Atenololo	9,15	0,81	23	20	21	20	20

Dal database dell'Health Search la spesa in Italia, per tipologia di vitamina D (tipo di molecola e di formulazione) è la seguente (17):

- Sulla popolazione totale di 1.0988.570 sono in trattamento con vitamina D 330.0543 (30,0%)
- Spesa totale € 4.019.167,42 per una costo/persona di € 3.66
- Il farmaco più prescritto è il colecalciferolo in flaconcini os da 25.000U (media per paziente €12,10 seguito dal colecalciferolo in flaconcini da 50.000 U (media per paziente € 22.70) e da colecalciferolo in gocce (media per paziente € 8.9)

Spesa per le varie formulazioni di Vitamina D nell'anno 2016			
Vitamina D	N. pazienti	Totale (€)	Media per paziente (€)
alfacalcidolo 0.25MCG	1969	16655,10	8,46
alfacalcidolo 1MCG	4318	86601,84	20,06
alfacalcidolo 2MCG	1235	15813,00	12,80
calciferolo	14087	121011,00	8,59
colecalciferolo 10000U	52543	467669,18	8,90
colecalciferolo 25000U	192179	2325006,26	12,10
colecalciferolo 50000U	35159	798213,16	22,70
colecalciferolo 100000U	15989	77898,88	4,87
colecalciferolo 300000U	3724	15379,00	4,13
colecalciferolo altre	9340	94920,00	10,16
	330543	4019167,42	



CONCLUSIONI

Diversi studi epidemiologici hanno mostrato bassi livelli di vitamina D in pazienti affetti da varie patologie. Questi, assieme ad altri dati di laboratorio, suggerivano un possibile impiego della vitamina D nel miglioramento della performance muscolare, nella prevenzione di cadute, fratture, malattie cardiovascolari e alcuni tipi di neoplasia.

Purtroppo i risultati degli studi randomizzati hanno confermato solo in minima parte le ipotesi iniziali di efficacia. In pratica, solo in poche condizioni esistono solide evidenze per raccomandare la supplementazione di vitamina D.

Nonostante la sua enorme diffusione, il dosaggio della vitamina D dovrebbe essere riservato a soggetti a rischio e/o sintomatici (iperparatiroidismo, dolori neuromuscolari, astenia profonda senza apparente motivo).

In alcune popolazioni (anziani istituzionalizzati, pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica o con malassorbimento) è regolarmente presente una ipovitaminosi D, il trattamento con dosi sostitutive è indicato anche senza dosaggi di conferma.

L'Institute of Medicine Americano ha stabilito in 16-20 ng/ml il livello di 25OHD sotto il quale iniziare una supplementazione.

L'innalzamento del limite a 30 ng/ml, proposto da varie Società scientifiche che definiscono "insufficienti" i livelli tra 20 e 30 ng/ml, appare contestabile in quanto basato su pochissimi studi non clinici e di qualità discutibile e sul presupposto che, essendo la vitamina D innocua, è possibile eccedere senza rischi. Tale scelta porterebbe a trattare quasi il 90% della popolazione e questo dovrebbe fare riflettere. Inoltre i risultati di studi recenti di buona qualità mostrano che il trattamento della cosiddetta "insufficienza" non induce benefici sulla densità minerale ossea e sui test di funzione neuromuscolare.

In gruppi di persone trattate con i cosiddetti "boli annuali" è stato riscontrato addirittura un aumento del rischio di cadute e/o fratture.

Il trattamento sostitutivo, con dosi adattate al peso, andrebbe riservato agli anziani istituzionalizzati, ai pazienti in cura con farmaci antiosteoporosi, con iperparatiroidismo secondario o con carenza accertata soprattutto se sintomatici.

BIBLIOGRAFIA

1. Pacchetti Informativi sui Farmaci n.1/2016. Periodico di Informazione medica della Regione Emilia Romagna
2. S. Adami et. All. Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. Reumatismo, 2011; 63 (3): 129-147
3. Linee guida per la prevenzione dell'osteoporosi - Ministero della Salute. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1464_listaFile_itemName_0_file.pdf (ultimo accesso 20.08.2018)
4. Weiderpass E, Veierød MB. Ultraviolet exposure and women's health. Maturitas 2011; 70: 208–209
5. Tangpricha V Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density Am J Clin Nutr. 2004; 80: 1645-1649.
6. Koutkia P, Lu Z, Chen TC et al. Treatment of vitamin D deficiency due to Crohn's disease with tanning bed ultraviolet B radiation. Gastroenterology 2001;121:1485-1488
7. Ibrahim SF, Brown MD. Tanning and cutaneous malignancy. Dermatol Surg 2008; 34: 460–474.
8. Yang L, Lof, Veierød MB et al Ultraviolet Exposure and Mortality among Women in Sweden Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 2011; 20: 683–690
9. Schulman JM , Fisher DE Indoor UV tanning and skin cancer: health risks and opportunities Curr Opin Oncol. 2009; 21: 144–149
10. www.osteoporosis.org.au/sites/default/files/files/OA%20Vit%20D%20Ed4.pdf (ultimo accesso 19.03.2018)
11. www.dietabit.it/alimenti/vitamina-d/ (ultimo accesso 19.03.2018)
12. 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
13. 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
14. Isaia G. Giorgino R. Rini G.B. et al. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors Osteoporos Int 2003; 14: 577–582
15. Viapiana O, Gatti D, Rossini M et al. Vitamina D e fratture: revisione critica della letteratura. Reumatismo 2007; 59: 15-19

16. Harrison Principi di Medicina Interna 19° edizione pag 3206
17. Health Search, Istituto di Ricerca della SIMG. Estrazione dati del 16.02.2018 a cura di S. Pacchioli e G. Salvio
18. 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
19. Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR et al., Treatment of Vitamin D insufficiency in post-menopausal women a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2015; 175: 1612-1621,
20. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline. JAMA Intern Med. Published online January 04, 2016.:10.1001/jamainternmed.2015.7148
21. 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.
22. Papaioannou A et al randomized controlled trial of vitamin D dosing strategies after acute hip fracture: No advantage of loading doses over daily supplementation BMC Musculoskeletal Disorders 2011, 12:13513
23. 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
24. Chung M, Lee J, Terasawa T et al. Vitamin D With or Without Calcium Supplementation for Prevention of Cancer and Fractures: An Updated Metaanalysis for the U.S. Preventive Services Task Force Ann Intern Med. 2011; 155: 827-838.
25. 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.
26. Sanders K, 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
27. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Osmed 2017. AIFA luglio 2017