

Prossimità e organizzazione delle cure: la medicina generale di domani tra demografia e cronicità

PROCESSO ALLA VITAMINA D: MA A COSA CI SERVI? Le questioni aperte ed un processo per dirimerle

Marco DI MONACO

Andrea PIZZINI

Gianni BOELLA

**76° CONGRESSO
NAZIONALE**

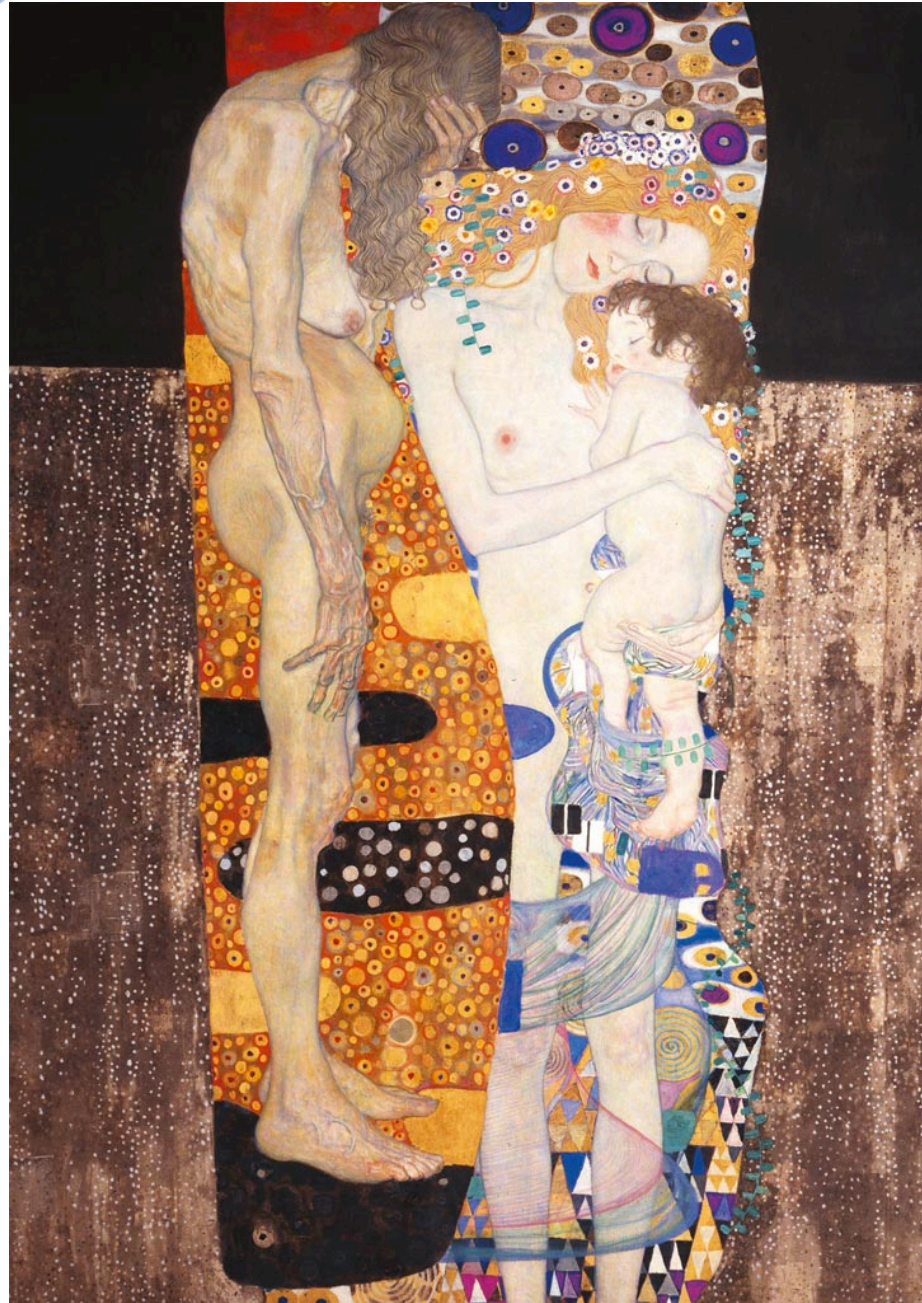
7-12 ottobre 2019

Tanka Village - Villasimius (CA)

FI&MG®
Federazione Italiana Medici di Famiglia

Melis
SOCIETÀ SCIENTIFICA DEI MEDICI

CASO CLINICO COMPLESSO



Le tre età della donna - Gustav Klimt, 1905

La Sig.^{ra} Matilde ha 50 anni ed è in menopausa da 1 anno.



È affetta da Ipertensione arteriosa ed assume Clortalidone 25mg 1c die.

Pesa 47Kg ed è alta 165cm.

Guardando la sua cartella clinica vediamo che: ha avuto all'età di 48 anni una frattura di polso, fuma 10 sigarette al dì.

All'età di 35 anni ha avuto una figlia che ora ha 15 anni:



Jessica è affetta da Asma bronchiale ed è in terapia con Fluticasone propionato 250 mcg Spray 2puff x2/die.



Oggi viene in ambulatorio perché la madre, Lucia, anche Lei nostra paziente di 75 anni, sarà tra poco dimessa dall'Ospedale dopo un ricovero per la frattura del femore dx.



Lucia è affetta da Ipertensione arteriosa per cui assume Ramipril 5mg 1c/die; assume anche della Vitamina D: Calcifediolo 20 gtt alla settimana, perchè all'ultima densitometria femorale fatta 2 anni prima aveva:

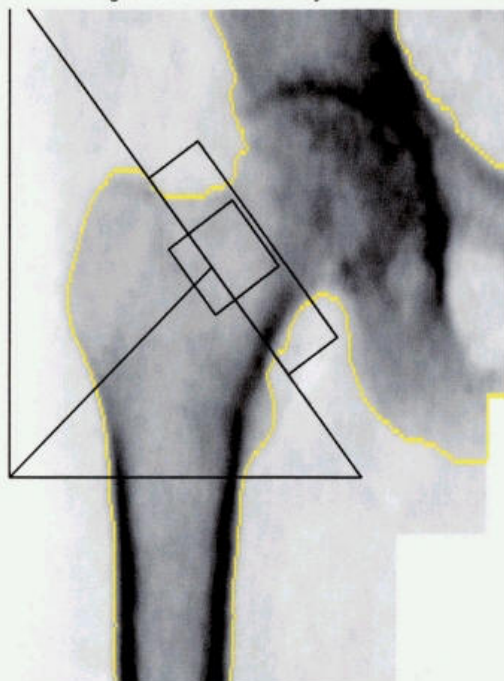
Ma la paziente aveva l'Osteoporosi?



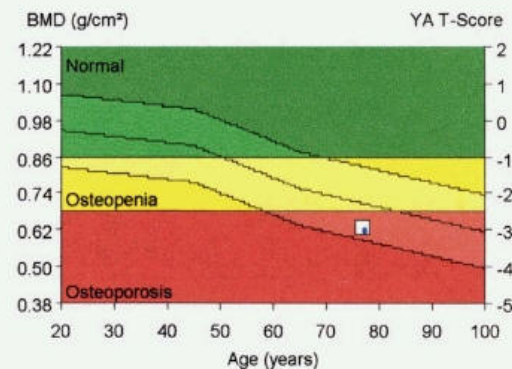
Patient:
 Birth Date:
 Height / Weight:
 Sex / Ethnic: Female White

Facility ID:
 Physician:
 Measured:
 Analyzed:

Right Femur Bone Density



Reference: Neck



Region	¹ BMD (g/cm ²)	² Young-Adult T-Score	³ Age-Matched Z-Score
Neck	0.632	-2.9	-0.6
Wards	0.419	-3.8	-1.0
Troch	0.457	-3.0	-1.4
Shaft	0.787	-	-
Total	0.649	-2.9	-0.8



Lucia è affetta da Ipertensione arteriosa per cui assume Ramipril 5mg 1c/die; assume anche della Vitamina D: Calcifediolo 20 gtt alla settimana, perchè all'ultima densitometria femorale fatta 2 anni prima aveva: **T Score: -3.0**
Un mese fa, mentre faceva la spesa al mercato, si è inciampata nelle borse ed è caduta a terra fratturandosi il femore.

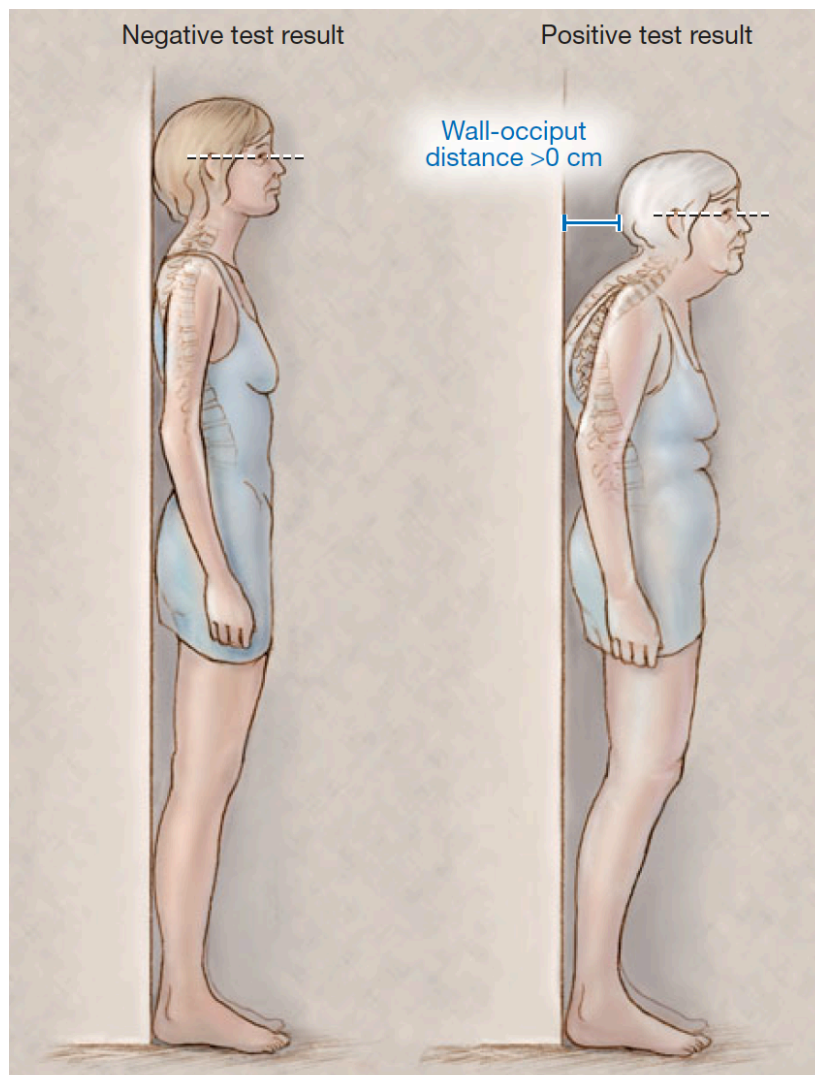
Ma questa è una frattura da osteoporosi?





Lucia è affetta da Ipertensione arteriosa per cui assume Ramipril 5mg 1c/die; assume anche della Vitamina D: Calcifediolo 20 gtt alla settimana, perchè all'ultima densitometria femorale fatta 2 anni prima aveva: **T Score: -3.0**

Ma si poteva fare di più?

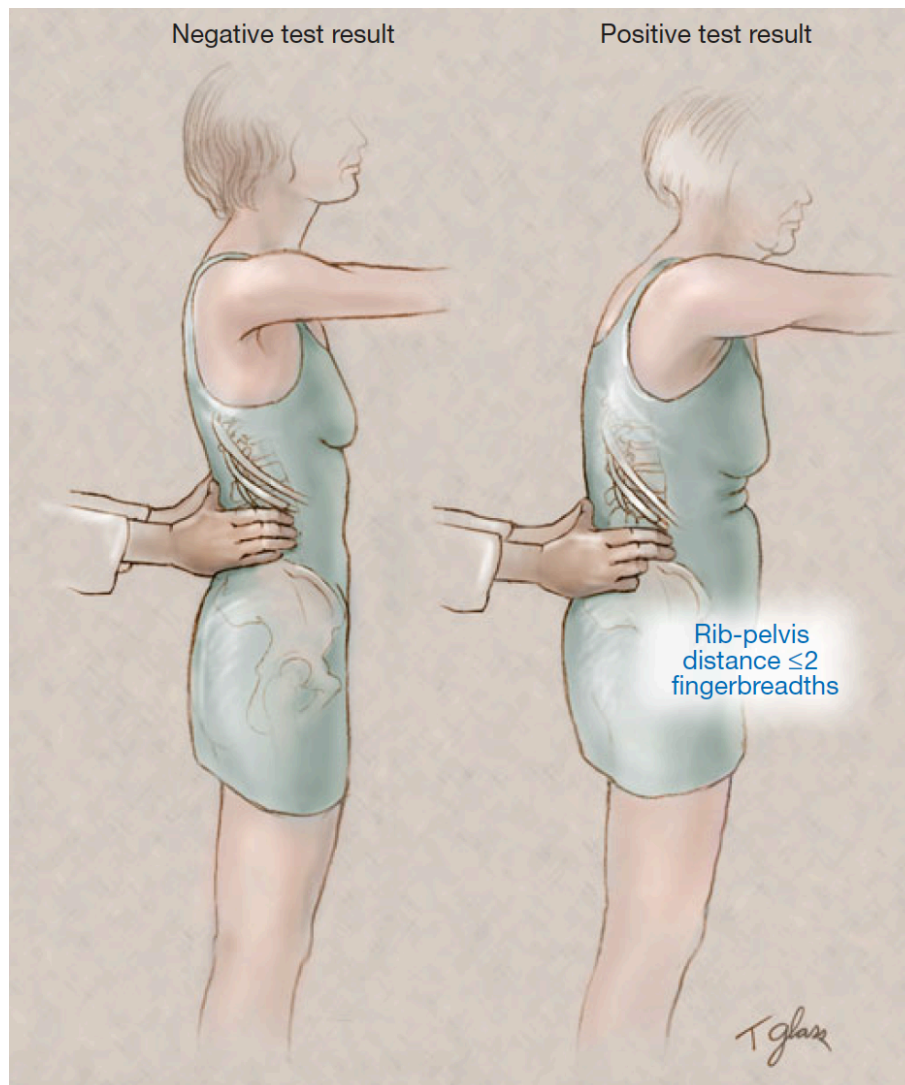


Wall-Occiput Test for Occult Thoracic Vertebral Fractures



Lucia è affetta da Ipertensione arteriosa per cui assume Ramipril 5mg 1c/die; assume anche della Vitamina D: Calcifediolo 20 gtt alla settimana, perchè all'ultima densitometria femorale fatta 2 anni prima aveva: **T Score: -3.0**

Ma si poteva fare di più?



Rib-Pelvis Distance Test for Occult Lumbar Vertebral Fractures



Lucia è affetta da Ipertensione arteriosa per cui assume Ramipril 5mg 1c/die; assume anche della Vitamina D: Calcifediolo 20 gtt alla settimana, perchè all'ultima densitometria femorale fatta 2 anni prima aveva: **T Score: -3.0**

Ma si poteva fare di più?



La lettera di dimissione indica la necessità di iniziare una terapia con un Farmaco della Nota 79, e quindi non più la necessità di proseguire con la Vitamina D.



Infatti si sa che:

LA PREVENZIONE DELLE FRATTURE SI FA CON I FARMACI (bisfosfonati, denosumab, teriparatide, ecc...): sono loro che prevengono le fratture, non la vitamina D.





La prevenzione delle
fratture si fa con **i farmaci**
(bisfosfonati, denosumab,
teriparatide...)

..sono loro che
prevengono le fratture,
non la vitamina D!!

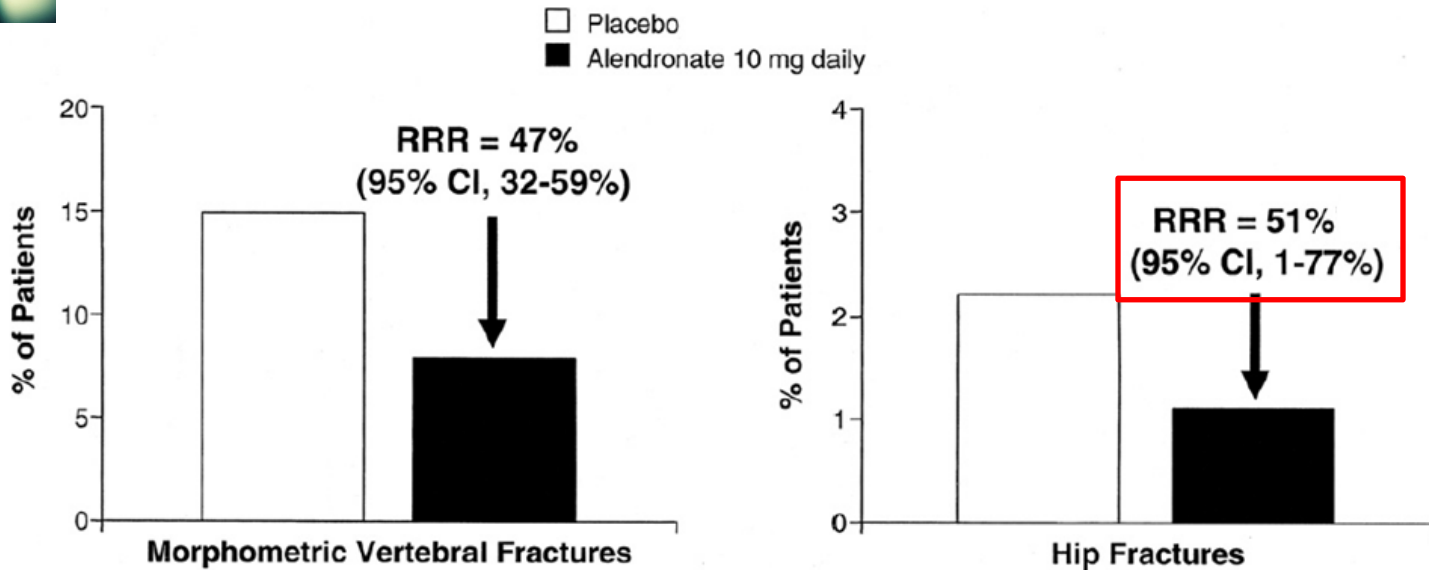


...la parola alla
difesa...

Farmaci efficaci: riducono il rischio di frattura in RCTs

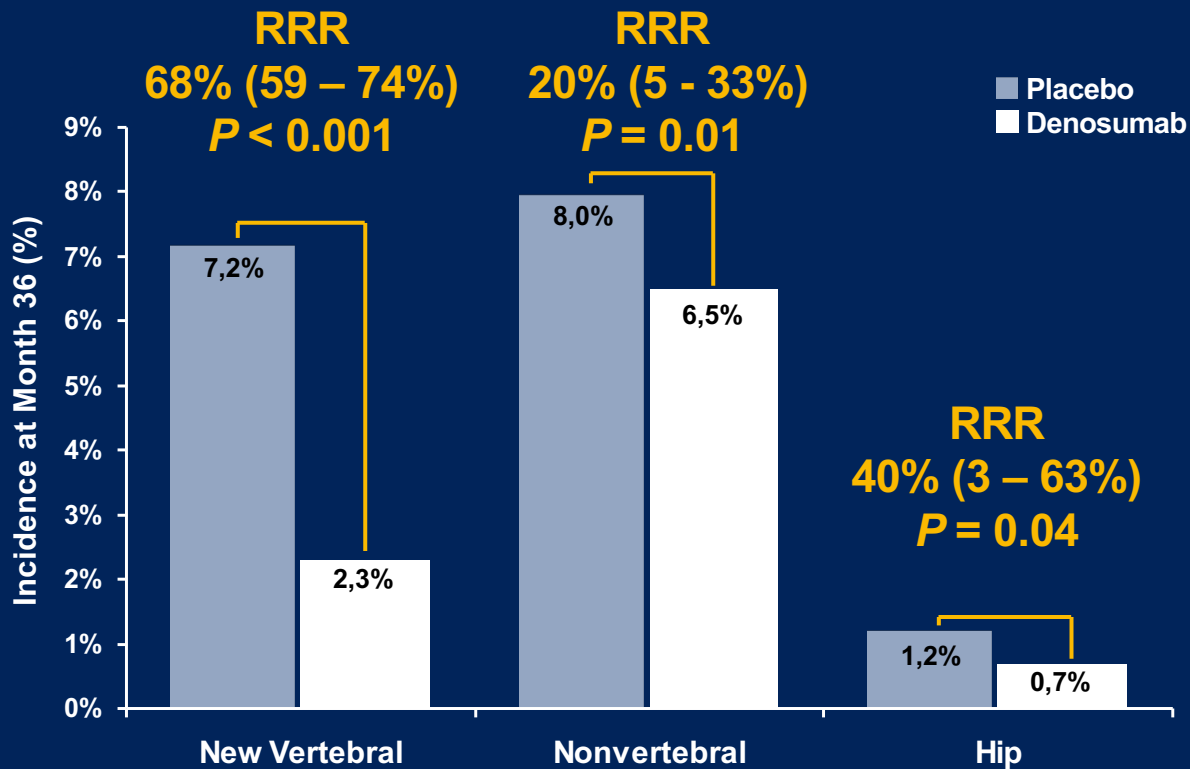


Es. alendronato: Black DM et al, Lancet 1996



Efficacia: RRR -50% circa

The Effect of Denosumab on Fracture Risks at 36 Months *Phase 3: The FREEDOM Trial*

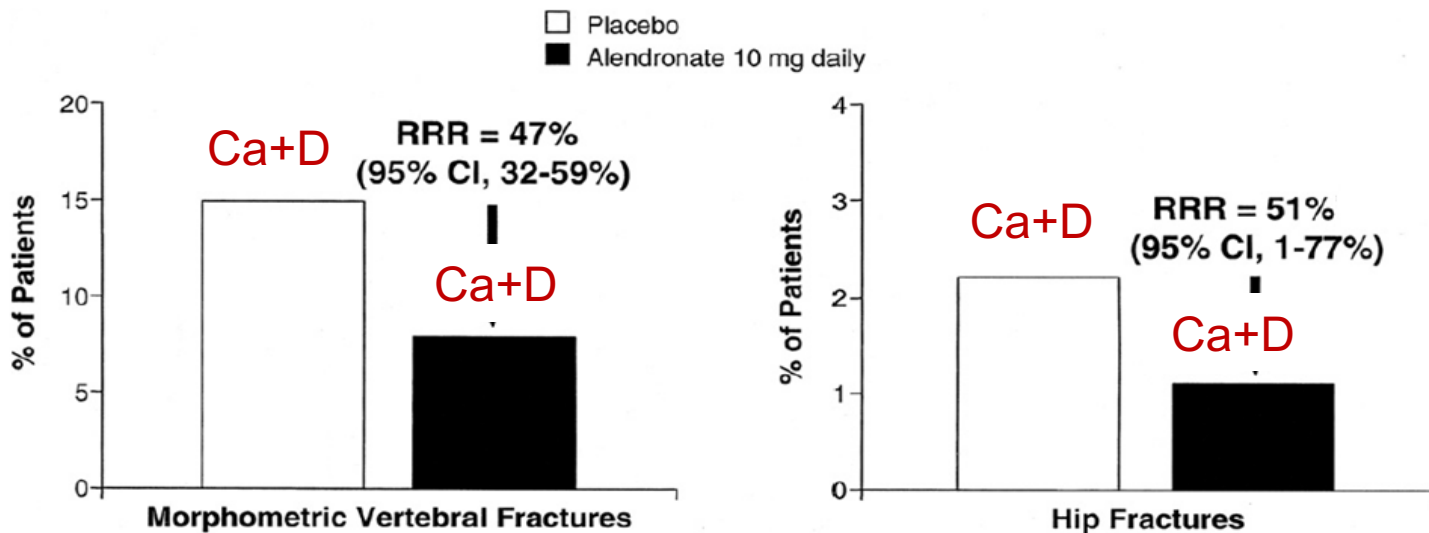


Cummings SR, et al. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65

E' Alendronato + calcio e vit D vs. placebo + calcio e vit. D
= per tutti i trial dei farmaci per osteoporosi

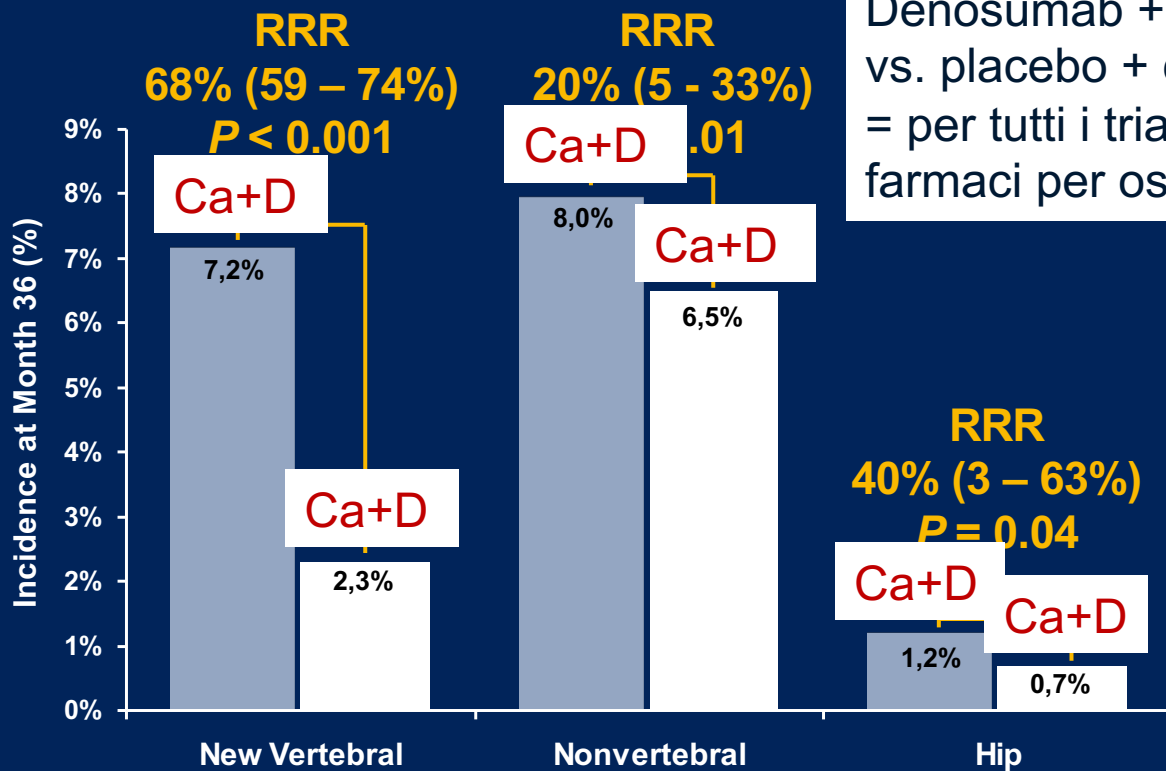
La prova di efficacia è per farmaco + vit. D

(Alendronato riduce il rischio di frattura se date anche vit. D)



Black DM, Lancet 1996

The Effect of Denosumab on Fracture Risks at 36 Months *Phase 3: The FREEDOM Trial*



Denosumab + ca e vit D vs. placebo + ca e vit D = per tutti i trial dei farmaci per osteoporosi

La prova di efficacia è per farmaco + vit. D

Cummings SR,

Prima di avviare la terapia
con i farmaci è raccomandato
un adeguato apporto di calcio
e vitamina D

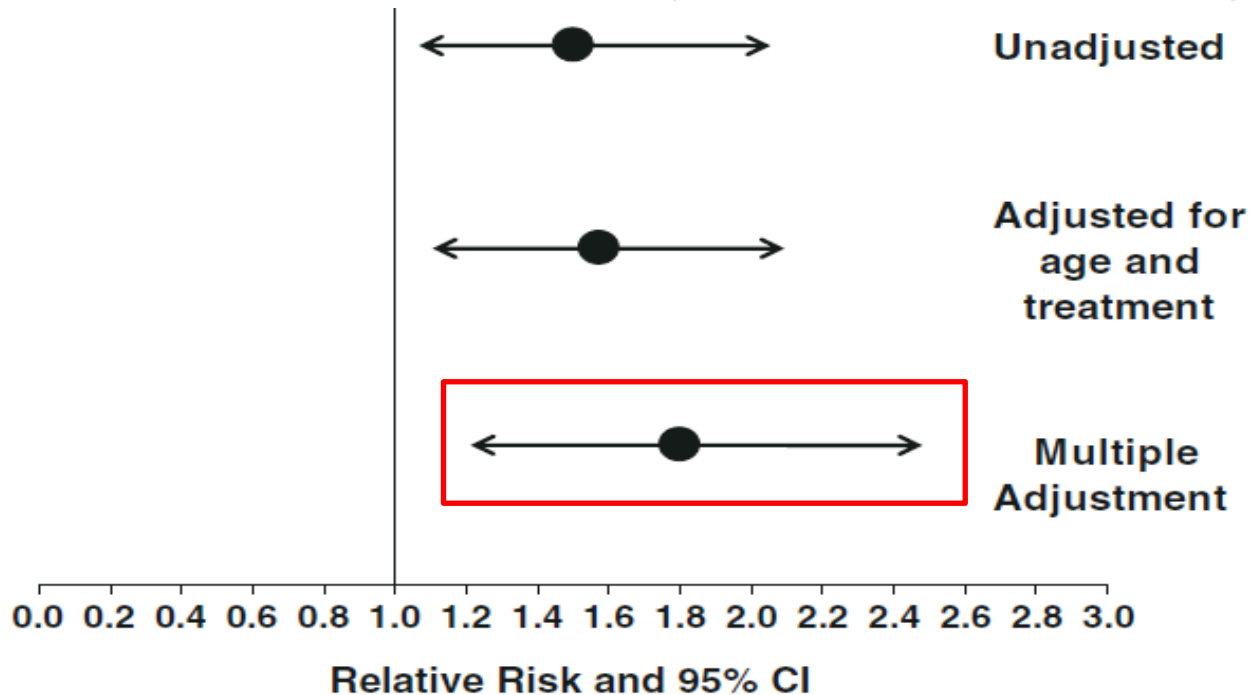
E' stato documentato inoltre
che la carenza di vitamina D
può vanificare in gran parte
l'effetto dei farmaci per il
trattamento dell'osteoporosi



Modifiche alla Nota 79 di cui alla Determinazione del 7 giugno 2011

Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis

Infatti, l'effetto dei farmaci ↓ se calcifediolo < 20ng/ml



La lettera di dimissione indica la necessità di proseguire la terapia con un Farmaco della Nota 79,



Quando usate I FARMACI...
(bisfosfonati, denosumab, teriparatide, ecc...):
SEMPRE INSIEME A VITAMINA D

aderenza ai farmaci per l'osteoporosi in Italia:
quanti associano vit. D?



I farmaci per l'osteoporosi vanno sempre associati a
vitamina D (efficacia dimostrata per farmaco + vitamina D)

Solo il **45%** dei pazienti trattati con farmaci per osteoporosi
in Italia associa Calcio e/o Vit. D

Matilde è anche lei a rischio di fratture per osteoporosi?



- Pesa 47Kg ed è alta 165cm BMI= 17,3
- Frattura di polso a 48 anni
- Familiarità per frattura di femore da fragilità
- Fumo di sigaretta
- Terapia con diuretico Tiazidico

FRAX[®] Ischio Di Frattura Strumento Di Valutazione

Paese: **Italia** Nome/Cl: [sui fattori di rischio](#)

Questionario:

1. Età (Fra 40 e 90 anni) oppure Data di Nascita
Età: Data di Nascita: A: M: D:

2. Sesso Maschio Femmina

3. Peso (kg)

4. Altezza (cm)

5. Frattura pregressa No Sì

6. Genitori con femore fratturato No Sì

7. Fumatore abituale No Sì

8. Cortisonici No Sì

9. Artrite reumatoide No Sì

10. Osteoporosi secondaria No Sì

11. Alcol: 3 unità o più al giorno No Sì

12. BMD al collo femorale (g/cm²)
Selezionare BMD

BMI: 17.3
Probabilità di frattura a 10 anni (%).

Principali (fratture) osteoporotiche	14
Frattura d'anca	4.2



Conversione delle unità di misura del peso

Libbre ➔ kg

Conversione delle unità di misura dell'altezza

Pollici ➔ cm

Matilde è anche lei a rischio di fratture per osteoporosi?

- Pesa 47Kg ed è alta 165cm BMI= 17,3
- Frattura di polso a 48 anni
- Familiarità per frattura di femore da fragilità
- Fumo di sigaretta
- Terapia con diuretico Tiazidico



FRAX[®] Ischio Di Frattura Strumento Di Valutazione

Paese: **Italia** Nome/Cl: [sui fattori di rischio](#)

Questionario:

1. Età (Fra 40 e 90 anni) oppure Data di Nascita
Età: Data di Nascita: A: M: D:

2. Sesso Maschio Femmina

3. Peso (kg)

4. Altezza (cm)

5. Frattura pregressa No Sì

6. Genitori con femore fratturato No Sì

7. Fumatore abituale No Sì

8. Cortisonici No Sì

9. Artrite reumatoide No Sì

10. Osteoporosi secondaria No Sì

11. Alcol: 3 unità o più al giorno No Sì

12. BMD al collo femorale (g/cm²)
T-Score

BMI: 17.3
Probabilità di frattura a 10 anni (%).

Principali (fratture) osteoporotiche	8.5
Frattura d'anca	0.8



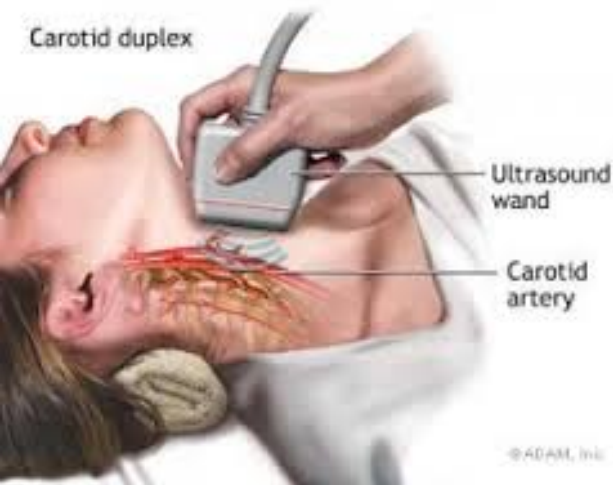
Conversione delle unità di misura del peso

Libbre ➔ kg

Conversione delle unità di misura dell'altezza

Pollici ➔ cm

Le viene quindi prescritta una terapia con Vitamina D...



... ma Matilde va dopo pochi giorni a fare una Visita dal suo Cardiologo che la segue per l'ipertensione arteriosa e che le fa fare:



Ecodoppler TSA: placca calcifica alla biforcazione carotidea di sin con una stenosi del 30%

Il Cardiologo consiglia quindi di sospendere subito la Vitamina D.

Infatti si sa che:

LA VITAMINA D È TOSSICA: si accumula, causa ipercalcemia e calcifica le placche nelle arterie.





La vitamina D è **tossica**:

si accumula, causa
ipercalcemia e calcifica
le **placche nelle arterie!!**



...la parola alla
difesa...

C'è un livello troppo elevato = tossico di 25(OH)D?

C'è una **tossicità classica**
«ipervitaminosi D con ipercalcemia»
che non rappresenta un problema,
perché **si evita facilmente**

Si manifesta con
25(OH)D > 150-200ng/ml
(dosi di colecalciferolo > 10.000
UI/die cioè 40 gocce die per periodi
protratti)



Ipervitaminosi D con ipercalcemia: solo con dosi enormi

... un esempio dal mio ambulatorio ...

Prenda questa fiala
(300.000 UI di
coleciferolo)
«UNA VOLTA»

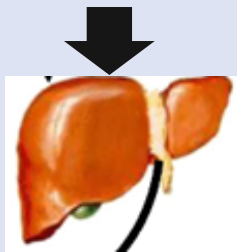
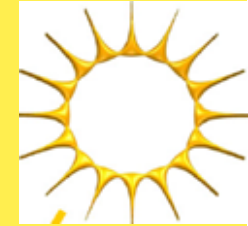
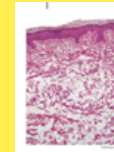
«UNA VOLTA»... vorrà dire
...UNA VOLTA AL GIORNO...

...Dopo circa 3 settimane ha sviluppato
una lieve ipercalcemia...



Tossicità classica con **ipercalcemia**, attenzione al **tipo di vitamina D**

Colecalciferolo (vit. D3)
Ergocalciferolo (vit. D2)
Solo per dosi enormi



Idrossilazione in 25

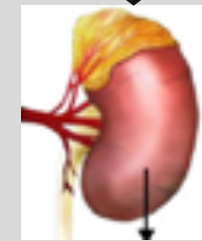


25-OH vitamina D (Calcifediolo)
3-4 volte più potente di colecalciferolo

Idrossilazione in 1 α

Calcitriolo

Alto rischio di ipercalcemia: NON USARE
(salvo dialisi, ipoparatiroidismo)



C'è una **tossicità non classica** (senza ipercalcemia)?

Sembra esserci anche una **tossicità «non classica»** per livelli di 25(OH)D > 45-50ng/ml

- mortalità a J inversa in survey
- cadute in corso di RCT

Valori circolanti ottimali circa 30ng/ml (NON 30-100ng/ml)



C'è una **tossicità cardiovascolare** (senza ipercalcemia)?




Molti studi osservazionali e alcuni RCT suggeriscono **effetti protettivi cardiovascolari**

Manca oggi una dimostrazione definitiva di effetti favorevoli, ma **certo non temiamo effetti sfavorevoli**






Vitamin D supplementation in the prevention and management of major chronic diseases not related to mineral homeostasis in adults: research for evidence and a scientific statement from the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO)

Luisella Cianferotti¹ · Francesco Bertoldo² · Heike A. Bischoff-Ferrari³ · Olivier Bruyere⁴ · Cyrus Cooper⁵ · Maurizio Cutolo⁶ · John A. Kanis^{7,8} · Jean-Marc Kaufman⁹ · Jean-Yves Reginster¹⁰ · Rene Rizzoli¹¹ · Maria Luisa Brandi ¹

Vitamin D supplementation in the prevention and management of major chronic diseases not related to mineral homeostasis in adults: research for evidence and a scientific statement from the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO)

Luisella Cianferotti¹ · Francesco Bertoldo² · Heike A. Bischoff-Ferrari³ · Olivier Bruyere⁴ · Cyrus Cooper⁵ · Maurizio Cutolo⁶ · John A. Kanis^{7,8} · Jean-Marc Kaufman⁹ · Jean-Yves Reginster¹⁰ · Rene Rizzoli¹¹ · Maria Luisa Brandi ¹

Vit. D protegge da malattie cardiovascolari?

Studi di base

VDR ubiquitario

1-alfa-idrossilasi in molti tessuti

Topo knock-out per VDR iperteso e scompensato

VDR media ↓ renina

Studi
osservazionali

PAO ↑ con distanza da equatore

Stagionalità in mortalità CV

Coorti ↓ vit. D ↑ mortalità CV (↑PAO, IMA, AOP)

RCT

Piccoli RCT **IN SOGGETTI CARENTI**: vit D ↓PAO

Metanalisi di RCT: non effetto di vit. D

Metanalisi di RCT: vit D *sembra* ↓ mortalità

In sintesi: C'è una **tossicità da vitamina D?**

Ipercalcemia: pressochè **inesistente**
se si evitano calcitriolo /
alfacalcidolo e si usa con prudenza
calcifediolo

Non classica: forse... per prudenza
evitare **25-idrossiD > 45-50ng/ml**

Cardiovascolare: **proprio no** (anzi,
aspettative di effetti protettivi)



L'asma di Jessica non va molto bene...

...all'ultima visita effettuata, l'Allergologo ha consigliato di integrare la terapia inalatoria con della Vitamina D.



Research

JAMA. 2014;311(20):2083-2091.

Original Investigation

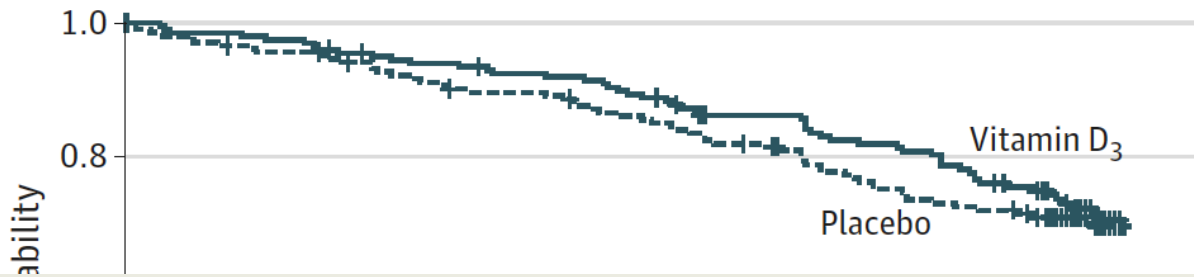
Effect of Vitamin D₃ on Asthma Treatment Failures in Adults With Symptomatic Asthma and Lower Vitamin D Levels

The VIDA Randomized Clinical Trial

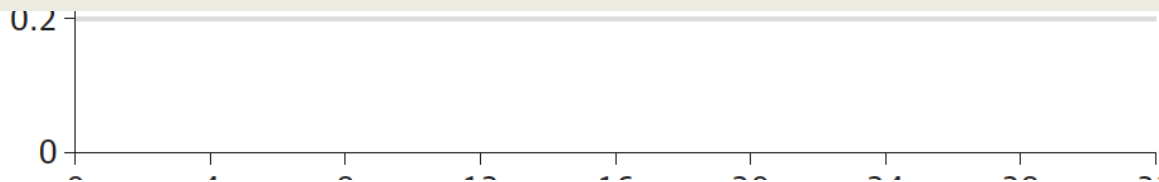
Original Investigation

Effect of Vitamin D₃ on Asthma Treatment Failures in Adults With Symptomatic Asthma and Lower Vitamin D Levels

The VIDA Randomized Clinical Trial



CONCLUSIONS AND RELEVANCE Vitamin D₃ did not reduce the rate of first treatment failure or exacerbation in adults with persistent asthma and vitamin D insufficiency. These findings do not support a strategy of therapeutic vitamin D₃ supplementation in patients with symptomatic asthma.



Ma se Jessica fosse carente di Vitamina D...?

È quindi indispensabile dosare la Vitamina D e già che ci siamo potrebbe essere opportuno dosarla a tutte e tre le Pazienti.





Infatti tutte e 3 devono assumerla e quindi è prima opportuno vedere se sono carenti.
Cosa di dosa?

Jessica: 19 ng/ml



Matilde: 13 ng/ml



Lucia: 8 ng/ml

25 OH Vitamina D

- carenza: <10 ng/mL
- insufficienza: 10 - 30 ng/mL
- sufficienza: 30 - 100 ng/mL
- tossicità: >100 ng/mL



Infatti si sa che:

IL DOSAGGIO DELLA VITAMINA D È SOLO UN BUSINESS:

Che senso ha dosarla se siamo tutti carenti?

Non sarebbe il caso di modificare l'intervallo di normalità?



Il **dosaggio** della vitamina D
è solo un **business**...

Che senso ha dosarla se
siamo tutti carenti?
Non sarebbe il caso di
modificare il **range di**
norma?



...la parola alla
difesa...

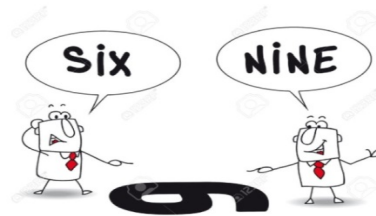
Dosaggio della **vitamina D**

Quale **metabolita** dosare?

Qual è il **range ottimale / di norma**?

Su cosa si fonda il range di norma?

Quando **richiedere** il dosaggio?



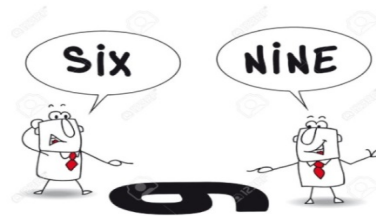
Dosaggio della **vitamina D**

Quale **metabolita** dosare?

Qual è il range ottimale / di norma?

Su cosa si fonda il range di norma?

Quando richiedere il dosaggio?



~~Colecalciferolo (vit. D3)~~

Non dosate nella pratica clinica

~~Ergocalciferolo (vit. D2)~~



Idrossilazione in 25



**25-OH vitamina D
(Calcifediolo o Calcidiolo)**

~~Calcitriolo~~

Idrossilazione in 1 α

Emivita breve (ore), risultati condizionati da regolazione dell'1 α -idrossilasi

Utile **solo in casi particolari** (rachitismi, mal. granulomatose, osteomalacia oncogenica)

~~Colecalciferolo (vit. D3)~~

~~Ergocalciferolo (vit. D2)~~

Non dosate nella pratica clinica



Idrossilazione in 25

Emivita 2-3 settimane, **marcatore universalmente accettato** dello stato vitaminico D

25-OH vitamina D (Calcifediolo o Calcidiolo)

~~Calcitriolo~~

Idrossilazione in 1 α

Emivita breve (ore), risultati condizionati da regolazione dell'1 α -idrossilasi

Utile **solo in casi particolari** (rachitismi, mal. granulomatose, osteomalacia oncogenica)

Dosaggio della **vitamina D**

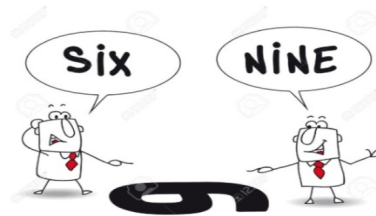
Quale **metabolita** dosare?

25-idrossivitamina D

Qual è il range ottimale / di norma?

Su cosa si fonda il range di norma?

Quando richiedere il dosaggio?



Dosaggio della **vitamina D**

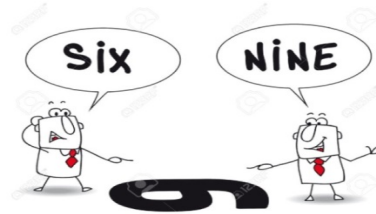
Quale **metabolita** dosare?

25-idrossivitamina D

Qual è il **range ottimale / di norma**?

Su cosa si fonda il range di norma?

Quando richiedere il dosaggio?



Definizione dello **stato vitaminico D** in base a 25(OH)D circolante

	Carenza	Valori adeguati
Popolazione generale	<20ng/ml	20-50 ng/ml
Popolazione a rischio di frattura	<30ng/ml	30-50 ng/ml

NB Un valore < 10ng /ml per periodi protratti è associato a rachitismo e osteomalacia.

Linee Guida SIOMMMS 2019

Livelli circolanti di 25-idrossivitamina D

Range ottimale:

20-25 → 40-50 ng/ml



NON:

30 → 100 ng/ml



Dosaggio della **vitamina D**

Quale **metabolita** dosare?

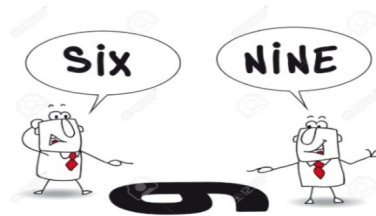
25-idrossivitamina D

Qual è il **range ottimale / di norma**?

20-25 → 40-50 ng/ml

Su cosa si fonda il range di norma?

Quando richiedere il dosaggio?



Dosaggio della **vitamina D**

Quale **metabolita** dosare?

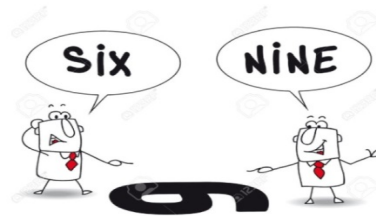
25-idrossivitamina D

Qual è il **range ottimale / di norma**?

20-25 → 40-50 ng/ml

Su cosa si fonda il range di norma?

Quando richiedere il dosaggio?



Su quali basi si definisce il valore ottimale di 25(OH)D?

NON è la media nella popolazione!

E' il valore che **ottimizza il metabolismo del calcio**

- Previene rachitismo / osteomalacia
- Riduce il PTH fino al plateau
- Ottimizza l'assorbimento intestinale di calcio
- Minimizza l'incidenza di fratture e ottimizza la densità ossea

Dosaggio della **vitamina D**

Quale **metabolita** dosare?

25-idrossivitamina D

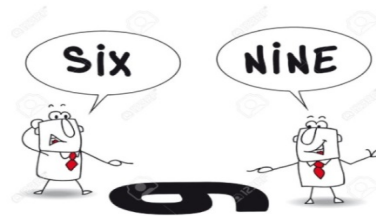
Qual è il **range ottimale / di norma**?

20-25 → 40-50 ng/ml

Su cosa si fonda il range di norma?

Ottimizzazione metabolismo del **calcio**

Quando richiedere il dosaggio?



Dosaggio della **vitamina D**

Quale **metabolita** dosare?

25-idrossivitamina D

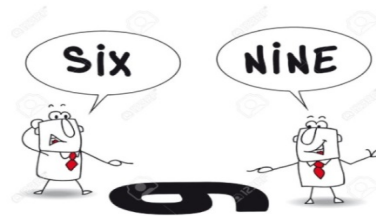
Qual è il **range ottimale / di norma**?

20-25 → 40-50 ng/ml

Su cosa si fonda il range di norma?

Ottimizzazione metabolismo del **calcio**

Quando **richiedere** il dosaggio?



Quando il dosaggio modifica le mie scelte di terapia?
2 casi sicuri...

1) **Diagnostica differenziale**

...

ALP ossea elevata

Sospetta osteomalacia

Iperparatiroidismo da definire

...

NON nella popolazione generale!

2) **Controllo target terapeutico** in corso di supplementazione
Dopo 4-6 mesi di supplementazione a dose costante

Controllo target terapeutico in corso di supplementazione

Posso controllare di essere a target, **dopo 4-6 mesi** di trattamento a dose costante facendo **un (UN) dosaggio** di 25-idrossivitamina D

Heaney et al, Am J Clin Nutr, 2003

Dosaggio della **vitamina D**

Quale **metabolita** dosare?

25-idrossivitamina D

Qual è il **range ottimale / di norma**?

20-25 → 40-50 ng/ml

Su cosa si fonda il range di norma?

Ottimizzazione metabolismo del **calcio**

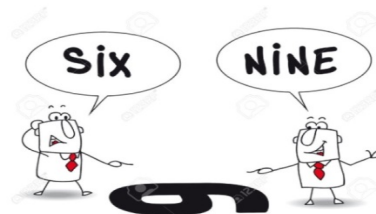
Quando richiedere il dosaggio?

Diagnostica differenziale (casi particolari)

Controllo in terapia

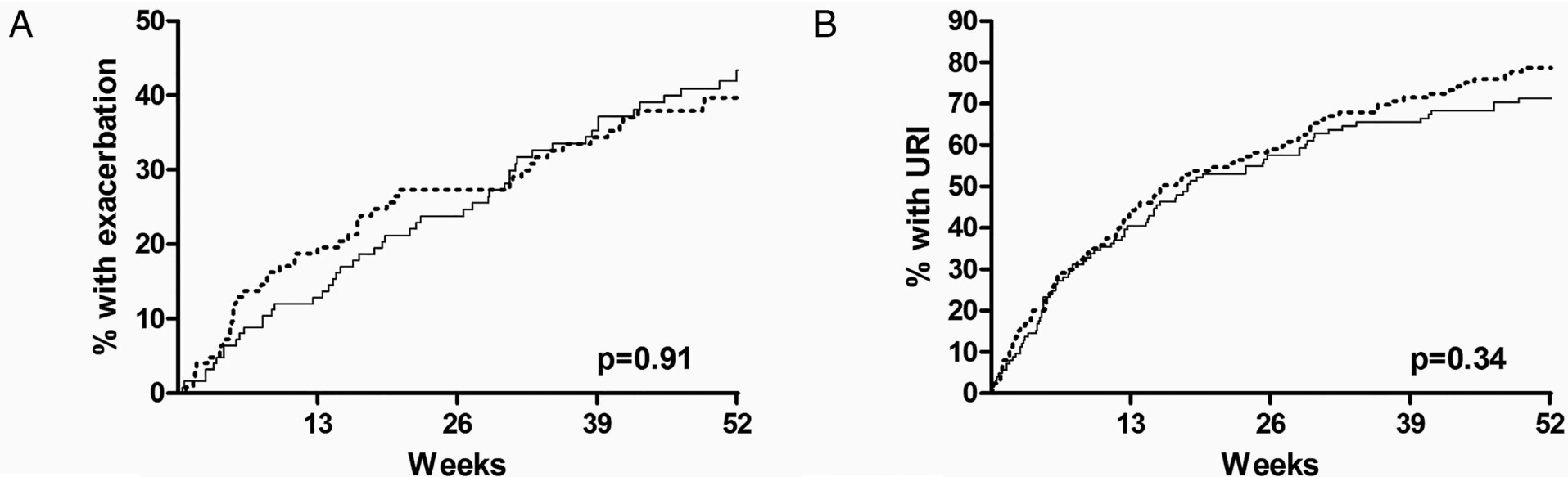
NON alla popolazione generale

NON a tutti prima di iniziare la terapia



ORIGINAL ARTICLE

Double-blind randomised placebo-controlled trial of bolus-dose vitamin D₃ supplementation in adults with asthma (ViDiAs)



In patients with a high prevalence of vitamin D insufficiency at baseline, vitamin D₃ supplementation did not influence time to exacerbation or URI or concentrations of inflammatory markers in induced sputum; effects of the intervention were not modified by baseline vitamin D status or by polymorphisms in the vitamin D pathway.



Vitamin D and Prevention of Cancer — Ready for Prime Time?

JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H., Susan T. Mayne, Ph.D., and Steven K. Clinton, M.D., Ph.D.

Nonostante la plausibilità biologica e l'entusiasmo diffuso, il comitato dell'IOM ha rilevato che l'evidenza che la vitamina D riduce l'incidenza del cancro e la mortalità correlata era inconsistente e inconcludente per la causalità.

Forse dosi più alte posso servire?

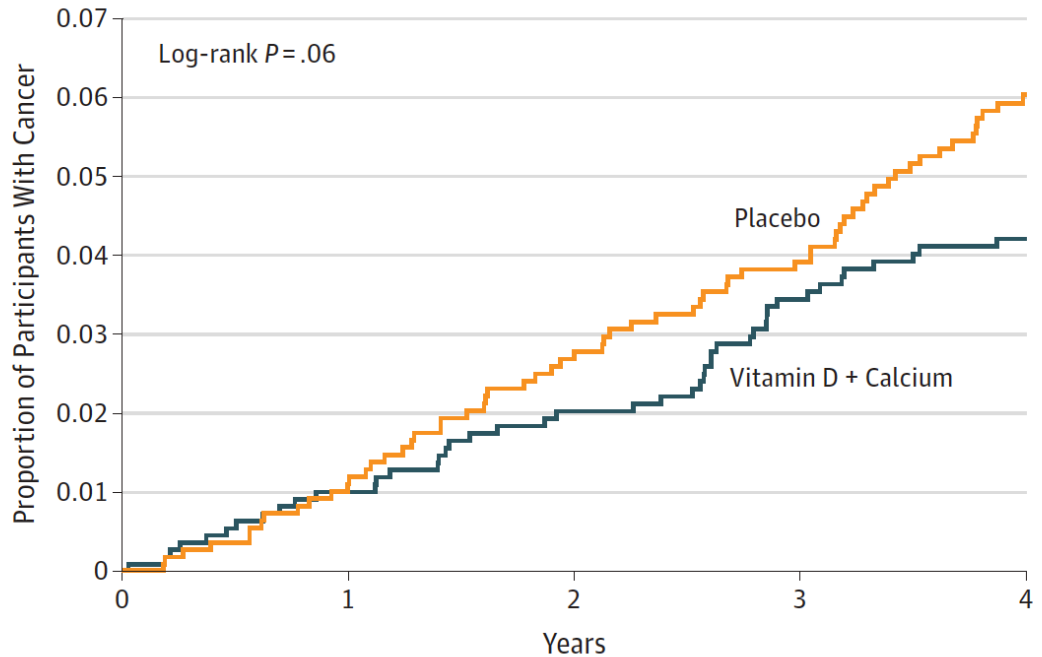
JAMA | **Original Investigation**

Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women A Randomized Clinical Trial

Joan Lappe, PhD, RN; Patrice Watson, PhD; Dianne Travers-Gustafson, PhD, RN; Robert Recker, MD; Cedric Garland, PhD; Edward Gorham, PhD; Keith Baggerly, PhD; Sharon L. McDonnell, MPH

JAMA. 2017;317(12):1234-1243.

Figure 2. Invasive and In Situ Cancer Incidence Among Healthy Older Women Receiving Vitamin D and Calcium vs Placebo



	No. at risk				
Vitamin D + Calcium	1102	1072	1042	1016	658
Placebo	1095	1069	1037	1008	659

In 2400 donne sane in Postmenopausa con valori medi di 25OH-Vitamina D di 32,8 ng/ml, la supplementazione con Vitamina D e Calcio non ha dato una significativa riduzione di rischio per ogni tipo di cancro in un periodo di 4 anni.

Joan Lappe, PhD, RT
Cedric Garland, PhD

JAMA | Original
Effect of
on Cancer
A Rando

June 2017

Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study

A Randomized Clinical Trial

Robert Scragg, MBBS, PhD¹; Alistair W. Stewart, BSc¹; Debbie Waayer, MEd¹; [et al](#)

Conclusions and Relevance Monthly high-dose vitamin D supplementation does not prevent CVD. This result does not support the use of monthly vitamin D supplementation for this purpose. The effects of daily or weekly dosing require further study.

Original Investigation

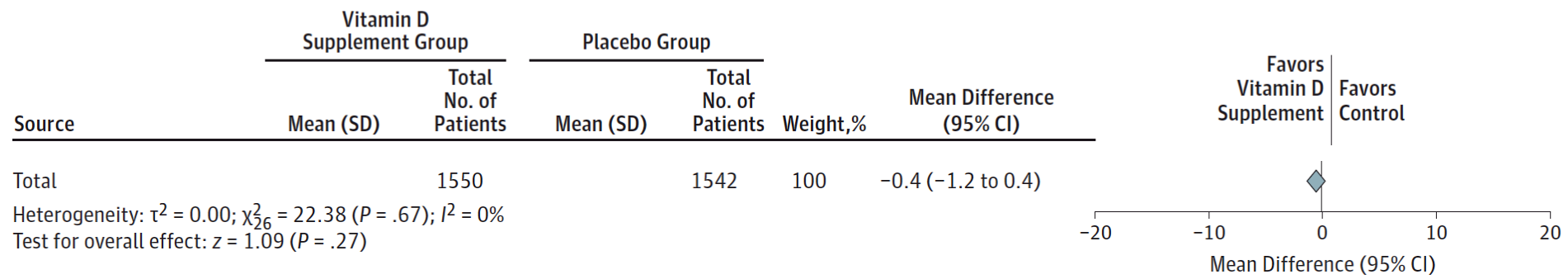
Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure

A Systematic Review and Meta-analysis Incorporating Individual Patient Data

Louise A. Beveridge, MB, ChB; Allan D. Struthers, MD; Faisal Khan, PhD; Rolf Jorde, PhD; Robert Scragg, MBBS, PhD; Helen M. Macdonald, PhD; Jessica A. Alvarez, PhD, RD; Rebecca S. Boxer, MD, MS; Andrea Dalbeni, MD; Adam D. Gepner, MD; Nicole M. Isabel, MBBS, PhD; Thomas Larsen, MD, PhD;

Rewiev sistematica dei lavori pubblicati dal 1966 al 2014:

Figure 3. Results of Individual Patient Data Analysis Using Final Systolic Blood Pressure (BP) Adjusted for Baseline BP



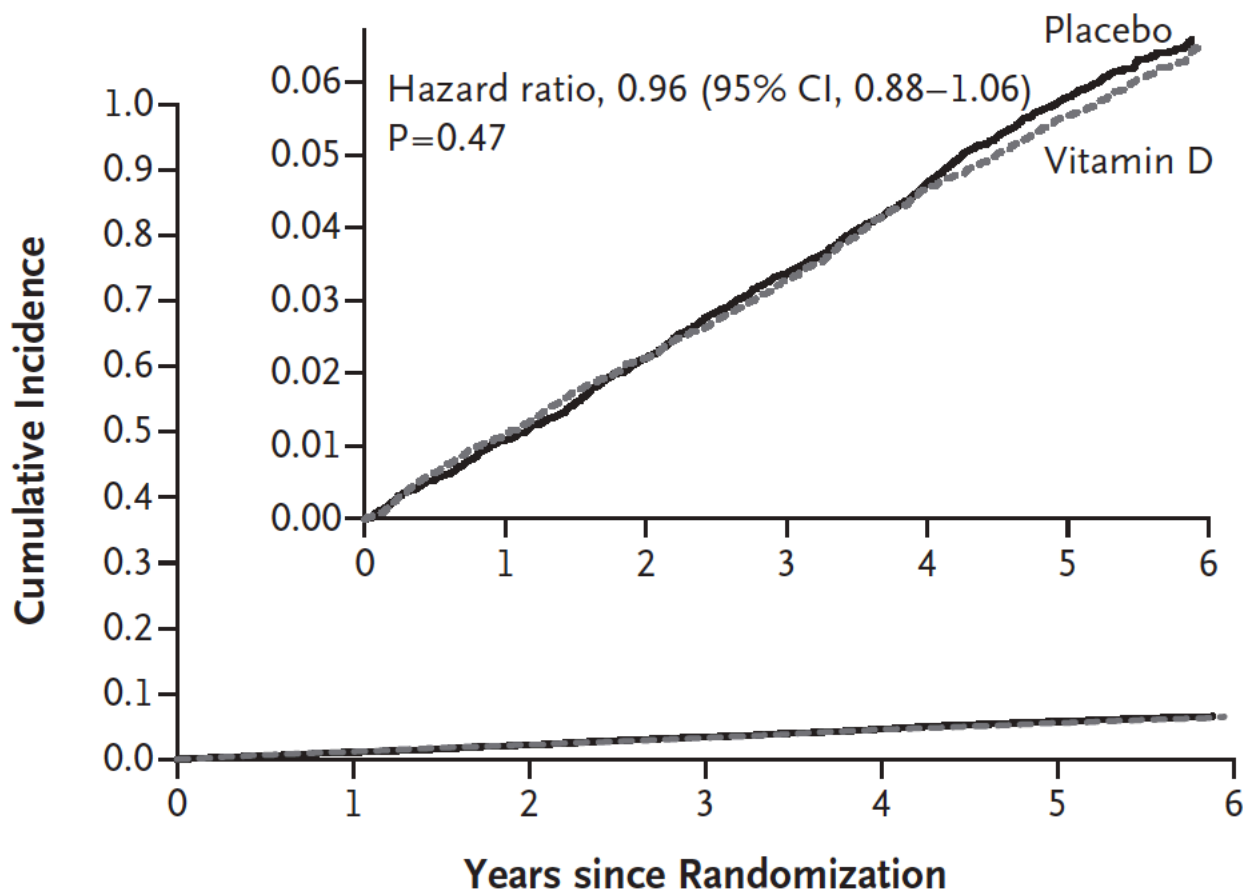
CONCLUSIONS AND RELEVANCE Vitamin D supplementation is ineffective as an agent for lowering BP and thus should not be used as an antihypertensive agent.

ORIGINAL ARTICLE

Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease

N ENGL J MED 380;1 NEJM.ORG JANUARY 3, 2019

A Invasive Cancer of Any Type

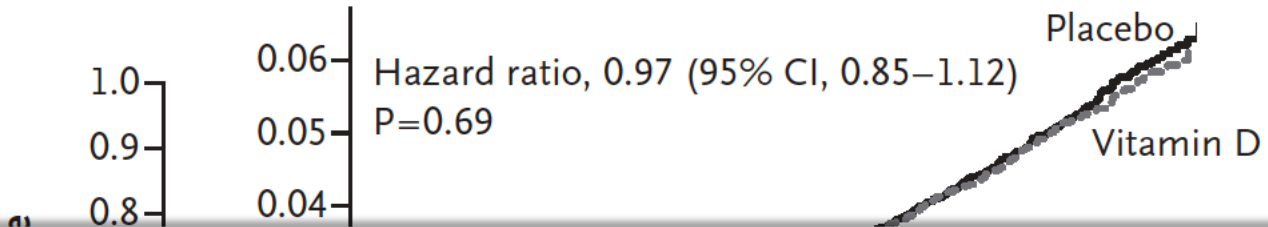


ORIGINAL ARTICLE

Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease

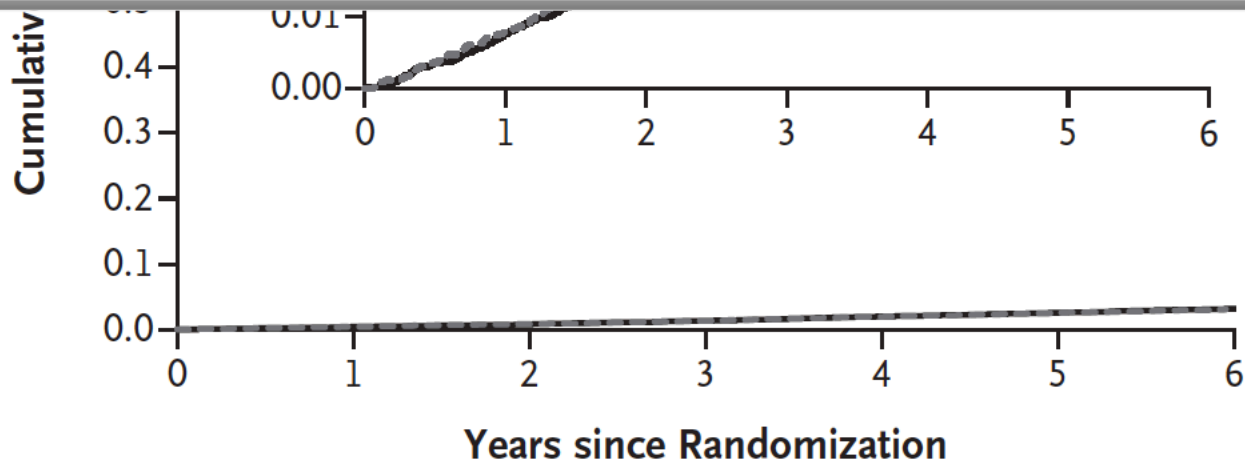
N ENGL J MED 380;1 NEJM.ORG JANUARY 3, 2019

B Major Cardiovascular Events



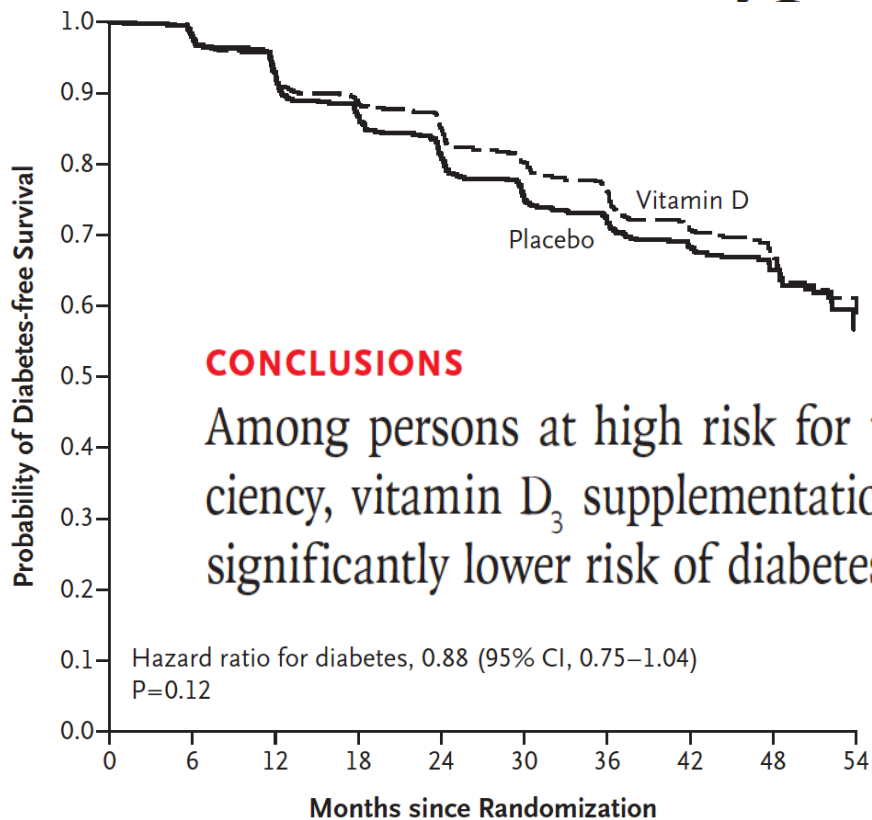
CONCLUSIONS

Supplementation with vitamin D did not result in a lower incidence of invasive cancer or cardiovascular events than placebo. (Funded by the National Institutes



ORIGINAL ARTICLE

Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes



Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis

Yu Zhang,¹ Fang Fang,² Jingjing Tang,³ Lu Jia,⁴ Yuning Feng,¹ Ping Xu,⁵ Andrew Faramand⁶

BMJ 2019;366:l4673

Accepted: 5 July 2019

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

Observational studies showed that low vitamin D levels were associated with increased mortality from life threatening conditions such as cancer and cardiovascular disease

Clinical data examining the effect of vitamin D supplementation on mortality reduction are inconsistent

A questo punto è ora di prescrivere veramente la Vitamina D

Ma quale molecola?

Ma quale dosaggio?

Ed in quale forma?

E con quale intervallo?



Infatti si sa che:

ESISTE TROPPIA CONFUSIONE SUI SUPPLEMENTI: molecole, dosi complessive, dosi di carico, dosi di mantenimento, intervalli di somministrazione... impossibile orientarsi. Meglio lasciar perdere.



Esiste troppa **confusione**
sui supplementi:

molecole, dosi
complessive, dosi di
carico, dosi di
mantenimento, intervalli
di somministrazione...



...la parola alla
difesa...

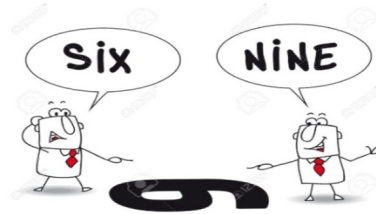
In sintesi: Carezza di **vitamina D** e correzione **ottimale**

Quale **molecola** per correzione?

Quale **dose**?

Quale **intervallo** tra le dosi?

Carico iniziale?



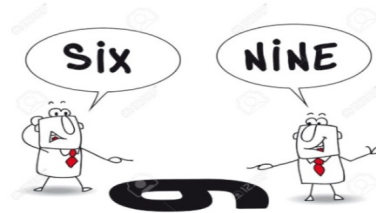
In sintesi: Carenza di **vitamina D** e correzione **ottimale**

Quale **molecola** per correzione?

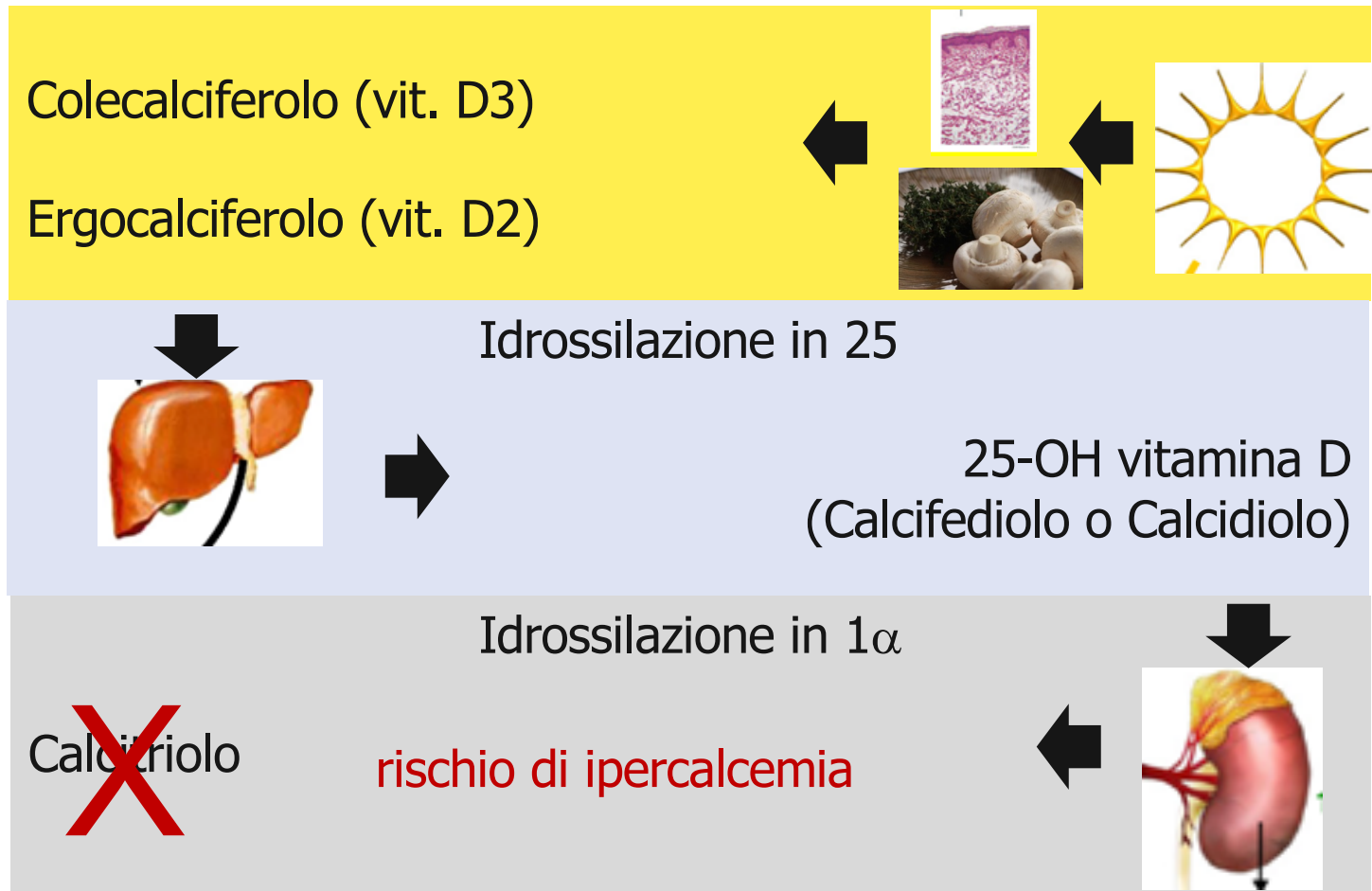
Quale dose?

Quale intervallo tra le dosi?

Carico iniziale?



Quale **molecola** per ottenere **correzione**?



Quale **molecola** per ottenere **correzione**?

D3, 25-OH D3: aumentano efficacemente 25(OH)D, ma per avere lo stesso effetto su 25(OH)D circolante occorrono **dosi diverse di D3 e 25(OH)D3**

autore	rivista e anno	«Potenza» 25-OH D3 vs D3
Shieh A et al	JCEM 2017	> 3 x
Cashman KD et al	Am J Clin Nutr 2012	4-5 x
Bischoff-Ferrari HA et al	J Bone Miner Res 2012	3.5 x
Barger-Lux MJ et al	Osteoporos Int 1998	4.2 x

In sintesi: Carezza di **vitamina D** e correzione **ottimale**

Quale **molecola** per correzione?

NO

calcitriolo e alfacalcidolo

SI

D3; 25(OH)D3 (\neq potenza)

Quale dose?

Quale intervallo tra le dosi?

Carico iniziale?



In sintesi: Carezza di **vitamina D** e correzione **ottimale**

Quale **molecola** per correzione?

NO

calcitriolo e alfacalcidolo

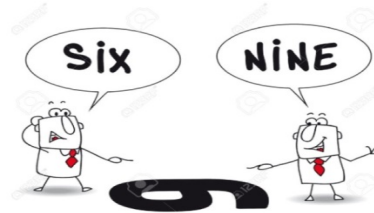
SI

D3; 25(OH)D3 (\neq potenza)

Quale dose?

Quale intervallo tra le dosi?

Carico iniziale?



Quale dose?

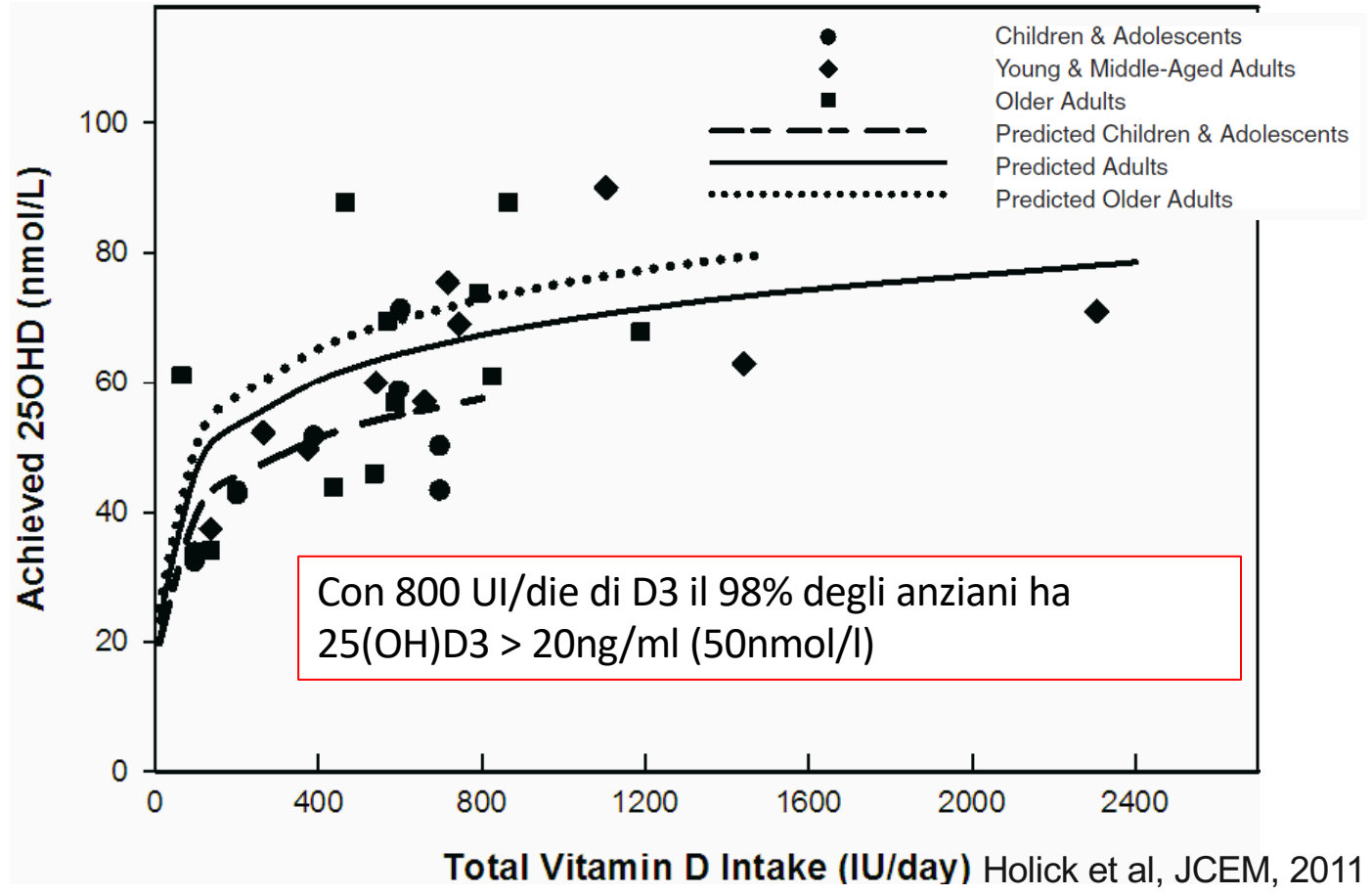
Comincia il trattamento con
dose modesta
(coleciferolo 800-1200 UI;
calcifediolo 200-350 UI)

A suo tempo (**dopo 4-6 mesi**)
potrai controllare di essere a
target con dosaggio di **25(OH)D**



La dose di supplemento

dipende soprattutto dal livello che si vuole raggiungere, non tanto dal livello di partenza



Quali schemi?

Comincia il trattamento con
dose modesta
(colecalfiferolo 800-1200 UI;
calcifediolo 200-350 UI)

A suo tempo (**dopo 4-6 mesi**)
potrai controllare di essere a
target con dosaggio di **25(OH)D**

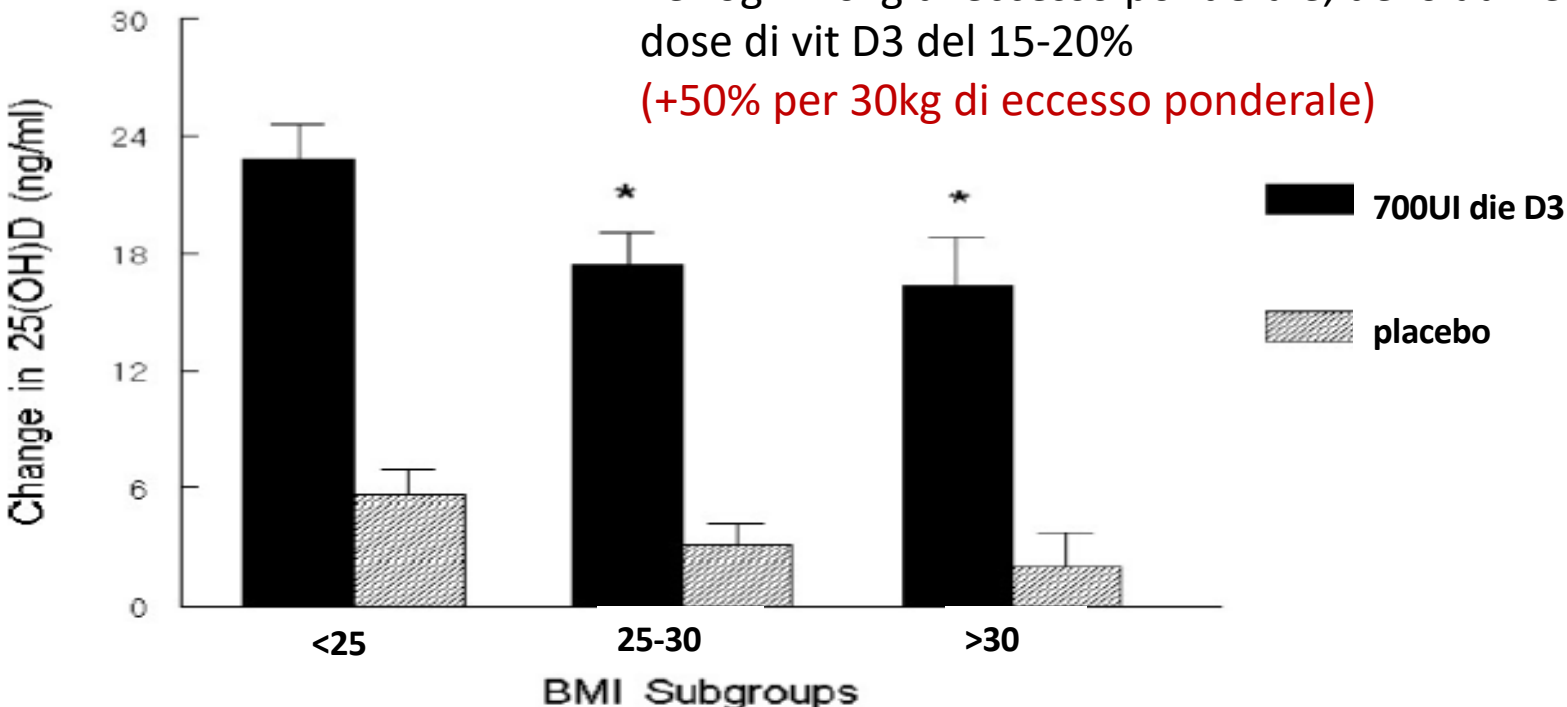


La dose di supplemento

Varia con alcune caratteristiche del soggetto, innanzitutto il BMI



Per ogni 10kg di eccesso ponderale, devo aumentare la dose di vit D3 del 15-20%
(+50% per 30kg di eccesso ponderale)



Blum M et al, J Am Coll Nutr 2008

In sintesi: Carenza di **vitamina D** e correzione **ottimale**

Quale **molecola** per correzione?

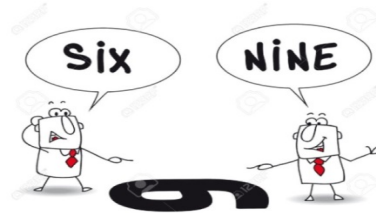
NO calcitriolo e alfacalcidolo
SI **D3; 25(OH)D3** (\neq potenza)

Quale **dose**?

Iniziare con dose «modesta» (**es. D3 800-1000 UI/die**), salvo obesi o altri resistenti.
Ev. controllo serico dopo 4-6 mesi

Quale intervallo tra le dosi?

Carico iniziale?



In sintesi: Carenza di **vitamina D** e correzione **ottimale**

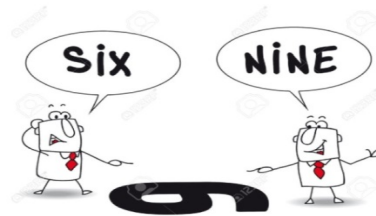
Quale **molecola** per correzione?

NO calcitriolo e alfacalcidolo
SI **D3; 25(OH)D3** (\neq potenza)

Quale **dose**?

Iniziare con dose «modesta» (**es. D3 800-1000 UI/die**), salvo obesi o altri resistenti.
Ev. controllo serico dopo 4-6 mesi

Quale **intervallo** tra le dosi?



La dose di supplemento

Si può somministrare **giornalmente o ad intervalli**,
ma è dubbia la sicurezza di «boli» (oltre 100.000 UI unitarie)

Safety profile of drugs used in the treatment of osteoporosis: a systematical review of the literature*

**On behalf of The Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism,
and Skeletal Diseases (SIOMMMS);*

**Endorsed by the Italian Society of Rheumatology (SIR);*

M. Varenna¹, F. Bertoldo², M. Di Monaco³, A. Giusti⁴, G. Martini⁵, M. Rossini⁶

the use of **fractionated doses** such as daily,
weekly or monthly doses **is to be preferred.**

Tenendo conto di **emivita** «funzionale» di vit. D3 = 2-3 mesi
Emivita del calcifediolo = 2-3 settimane

In sintesi: Carezza di **vitamina D** e correzione **ottimale**

Quale **molecola** per correzione?

NO calcitriolo e alfacalcidolo
SI **D3; 25(OH)D3** (\neq potenza)

Quale **dose**?

Iniziare con dose «modesta» (**es. D3 800-1000 UI/die**), salvo obesi o altri resistenti.
Ev. controllo serico dopo 4-6 mesi

Quale **intervallo** tra le dosi?

D3 giornaliero, settimanale, mensile...

Carico iniziale?



In sintesi: Carenza di **vitamina D** e correzione **ottimale**

Quale **molecola** per correzione?

NO calcitriolo e alfacalcidolo
SI **D3; 25(OH)D3** (\neq potenza)

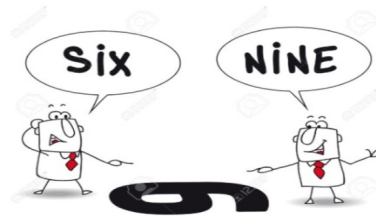
Quale **dose**?

Iniziare con dose «modesta» (**es. D3 800-1000 UI/die**), salvo obesi o altri resistenti.
Ev. controllo serico dopo 3-6 mesi

Quale **intervallo** tra le dosi?

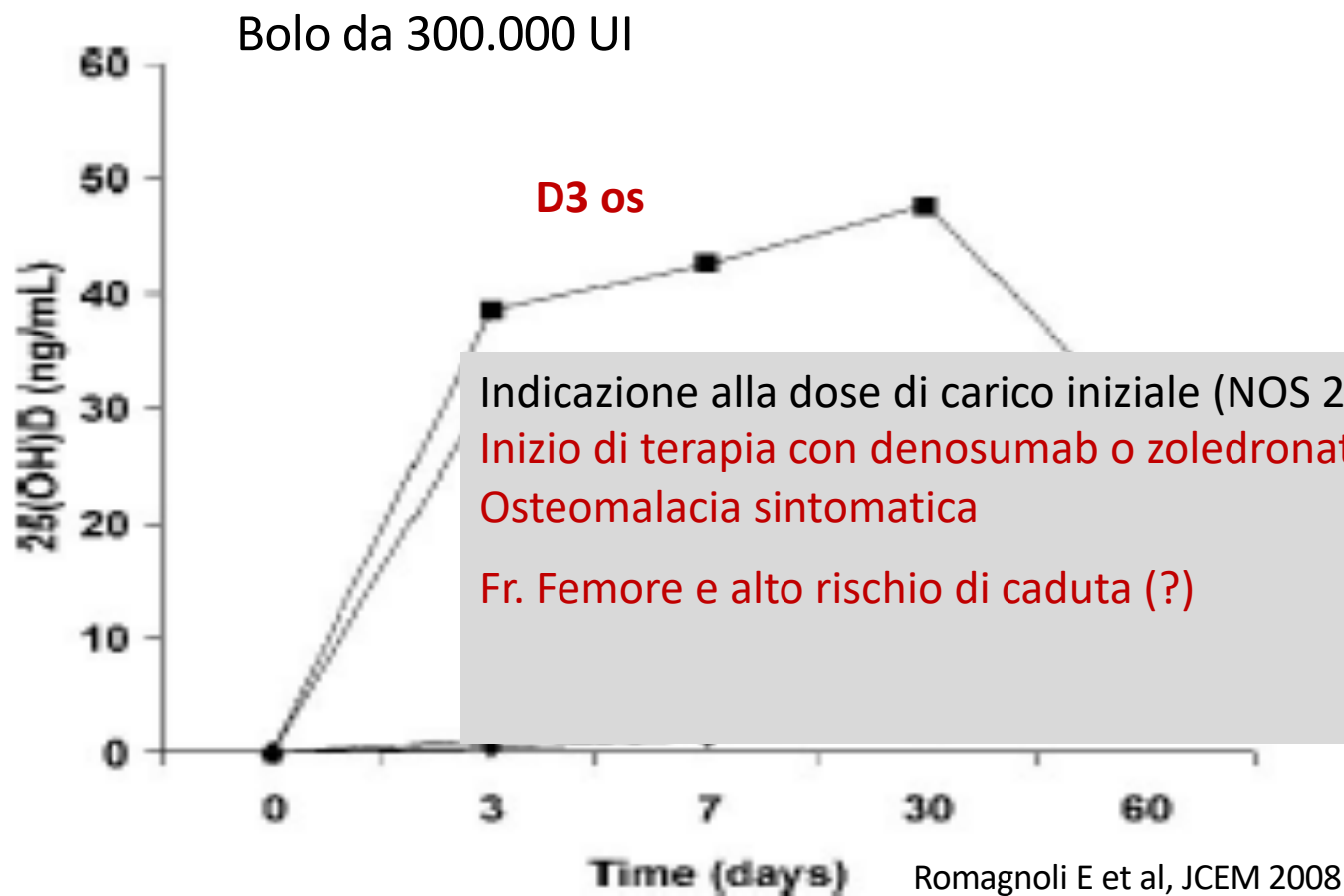
D3 giornaliero, settimanale, mensile, bimensile...

Carico iniziale?



Il **carico** iniziale serve..

solo a correggere in modo **rapido** il deficit (non ha effetti duraturi certi)



In sintesi: Carezza di **vitamina D** e correzione **ottimale**

Quale **molecola** per correzione?

NO calcitriolo e alfacalcidolo
SI **D3; 25(OH)D3** (\neq potenza)

Quale **dose**?

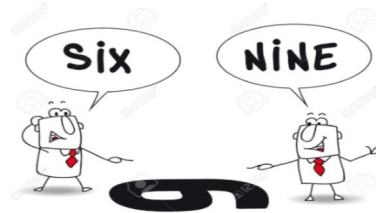
Iniziare con dose «modesta» (es. **D3 800-1000 UI/die**), salvo obesi o altri resistenti.
Ev. controllo serico dopo 4-6 mesi

Quale **intervallo** tra le dosi?

D3 giornaliero, settimanale, mensile, bimensile...

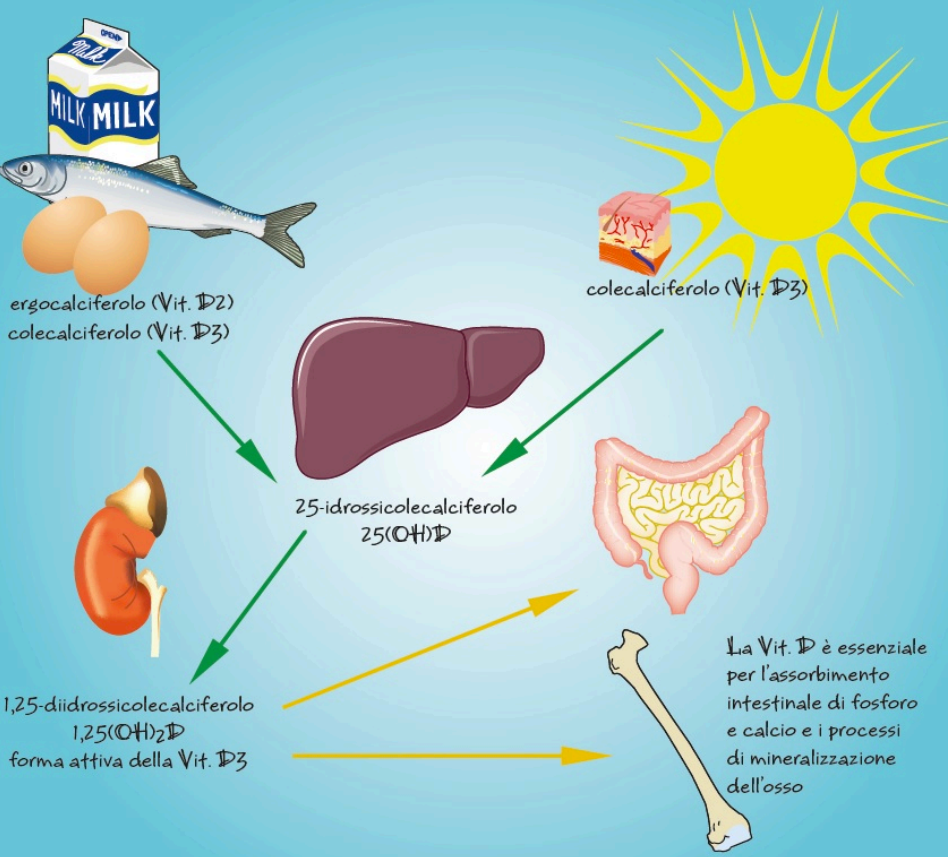
Carico iniziale?

Solo se necessario effetto **rapido**



Matilde ha capito che la Vitamina D è molto importante e quindi di recente è stata ad una conferenza sull'argomento.

Un Nutrizionista sosteneva che in fondo siamo fatti così e che quindi basterebbe prendere più sole...



... o vi sono molti alimenti ricchi in Vitamina D o fortificati con essa...



Infatti si sa che:
PER EVITARE LA CARENZA BASTANO DIETA E SOLE:
i supplementi sono inutili.



Per evitare la carenza
bastano **dieta** ed
esposizione al **sole**

...i **supplementi** sono
inutili!!



...la parola alla
difesa...

Non possiamo raccomandare l'esposizione al sole
(o a dispositivi abbronzanti):



*American Academy of Dermatology
and AAD Association*

Physicians Dedicated to Excellence in Dermatology™

Position Statements

There is no safe threshold level of UV exposure that allows for maximal vitamin D synthesis without increasing skin cancer risk

“Because of the known side effects of UV exposure, vitamin D **should not be obtained from unprotected exposure to ultraviolet (UV) radiation**”

Non possiamo prescrivere dieta ricca di vitamina D



Source	Vitamin D content
Cod liver oil, one teaspoon	400 – 1000 IU vit. D3
Salmon, fresh wild caught, 100g	600 – 1000 IU vit D3
Salmon, fresh farmed, 100g	100 – 250 IU vit D3 – D2
Salmon, canned, 100g	300 – 600 IU vit D3
Sardines canned, 100g	300 IU vit D3
Mackerel, canned, 100g	250 IU vit D3
Tuna, canned, 100g	230 IU vit D3
Shiitake mushrooms, fresh, 100g	100 IU vit D2
Shiitake mushrooms, sun dried, 100g	1600 IU vit D2
Egg yolk, one	20 IU vit D3 – D2

(adapted from Holick et al, JCEM, 2011)

Esposizione al sole: non sicura



Dieta ricca di vitamina D: non fattibile



ALLA FINE...
NON C'È UNA SOLA PERSONA CUI SIAMO SICURI CHE LA
VITAMINA D FACCIA DAVVERO BENE, quindi...

Jessica di 15 anni affetta da Asma bronchiale.



Matilde di 50 anni affetta da Ipertensione Arteriosa
Con FRAX Score e T-Score:

T-Score

BMI: 17.3

Probabilità di frattura a 10 anni (%).



con BMD

Principali (fratture) osteoporotiche	8.5
--------------------------------------	------------

Frattura d'anca	0.8
-----------------	------------



Lucia di 75 anni affetta da Ipertensione Arteriosa e con
Osteoporosi Grave per frattura di Femore da Fragilità.





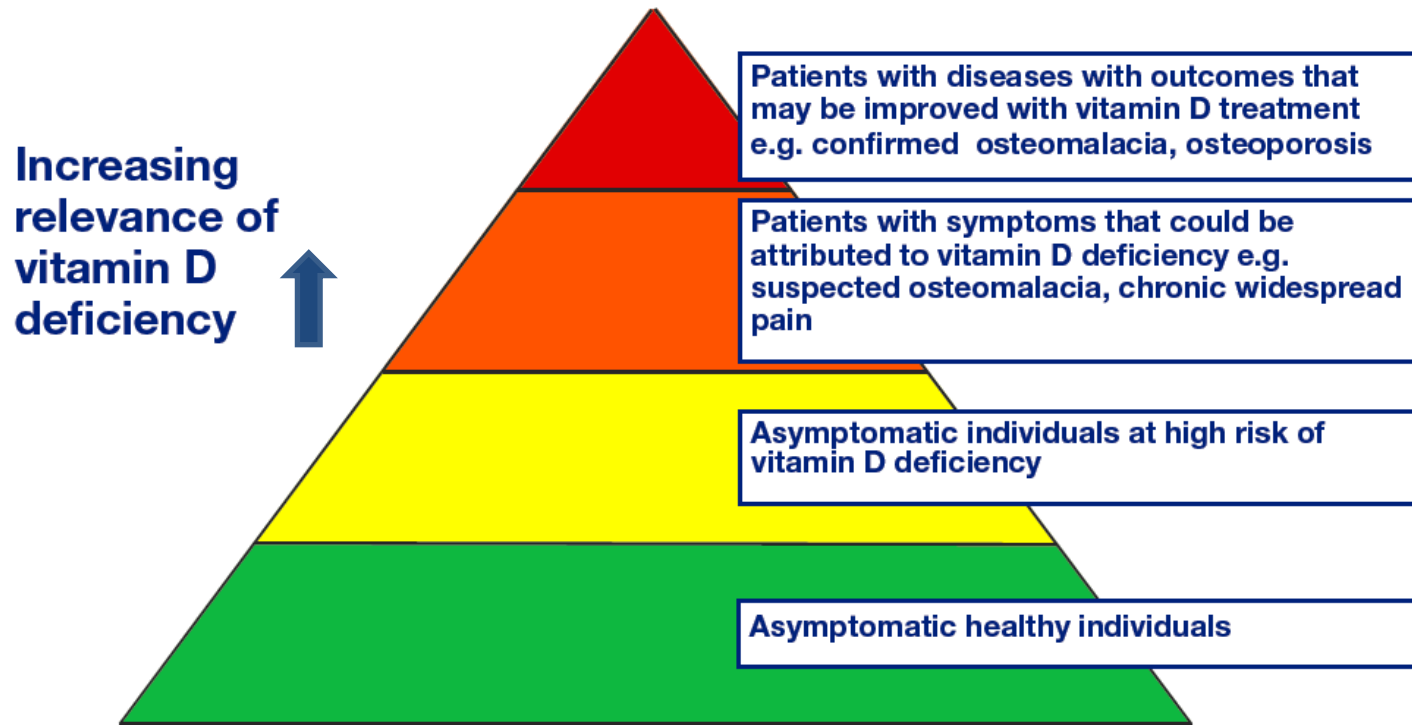
Alla fine, **non** c'è una sola
persona cui siamo **sicuri** che
la vitamina D **faccia bene...**

...quindi...



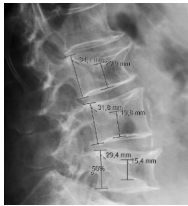
...la parola alla
difesa...

Si somministra vit. D nei soggetti carenti...
che traggono **sicuro beneficio** da correzione



National Osteoporosis Society 2013

Si somministra vit. D nei soggetti **carenti**
che traggono **sicuro beneficio** da correzione

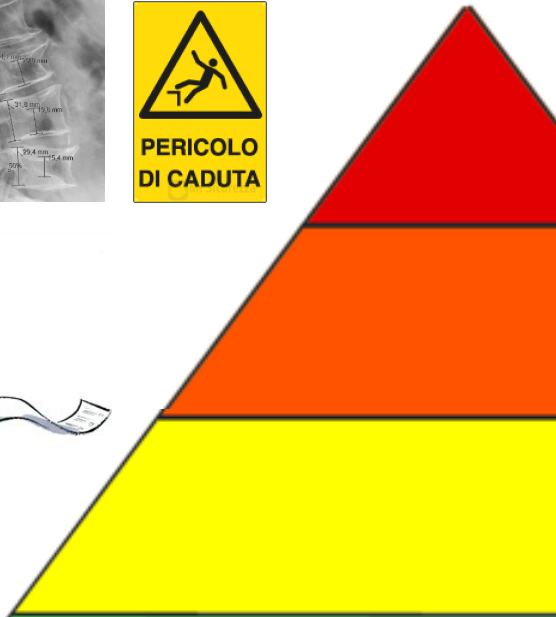
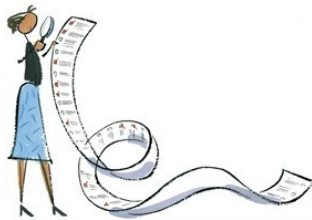


Fragilità ossea conclamata
Anziani che cadono

Soggetti sani, asintomatici



Si somministra vit. D nei soggetti carenti
che traggono **sicuro beneficio** da correzione



Fragilità ossea conclamata
Anziani che cadono

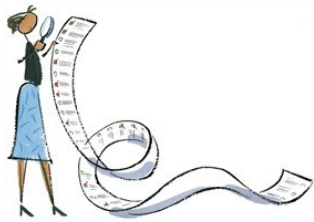
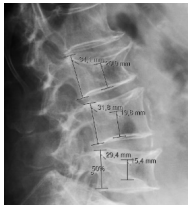
Condizioni ad alto rischio di fragilità ossea:
patologiche, iatrogene, fisiologiche

Malattie: Parkinson, Artrite reumatoide,
anoressia, IBD, diabete, IRC...

Iatrogene: cortisonici, antiepilettici,
blocco ormonale, chirurgia
bariatrica...

Fisiologiche: Allattamento, gravidanza...

Si somministra vit. D nei soggetti **carenti**
che traggono **sicuro beneficio** da correzione



Fragilità ossea conclamata
Anziani che cadono

Condizioni ad alto rischio di fragilità ossea:
patologiche, iatrogene, fisiologiche

Soggetti sani, asintomatici



CASO CLINICO COMPLESSO



FINE CASO CLINICO

Le tre età della donna - Gustav Klimt, 1905



SCHEDA REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI
Colecalciferolo uso orale in pazienti adulti

Paziente: _____ Codice Fiscale: _____

Età _____ Sesso M F

Regione di appartenenza dell'Assistito _____ ASL _____ Distretto _____

• **Prevenzione della carenza di vitamina D:**

- Gravidanza, allattamento
- Trattamento con anticonvulsivanti
- Trattamento con terapie corticosteroidi a lungo termine
- Altre condizioni cliniche documentate: _____

Trattamento della carenza di vitamina D:

Indagine di laboratorio: valore _____ data: _____

Osteoporosi: solo se associato a farmaci nota 79

Farmaco associato: _____

PIANO TERAPEUTICO

FARMACO	POSOLOGIA

Durata prevista del trattamento¹ _____

- Primo ciclo di terapia Prosecuzione terapia

Medico Prescrittore Dr / Prof _____

Tel. _____ Data _____

Firma e timbro del medico prescrittore²

Timbro del Centro Prescrittore

1. Validità massima 12 mesi

2. I dati identificativi del Medico devono essere tali da permettere eventuali tempestive comunicazioni

Infatti nel Lazio.....

- **Nuove limitazioni prescrittive: pubblicato sul [Bollettino Ufficiale della Regione Lazio](#) (BUR) n. 56, Supplemento 1 del 13/07/2017, il Decreto del Commissario ad Acta (DCA) n. 245 del 28/06/2017 sugli “Indicatori di appropriatezza farmaceutica regionali”.**
- Nicola Zingaretti, Commissario ad Acta del SSR del Lazio, nell’ottica di risparmiare sulla spesa farmaceutica, mette un freno alle prescrizioni di numerosi farmaci comunemente impiegati nella terapia dell’osteoporosi ([Vitamina D](#)), dell’[ipertensione](#) arteriosa (alcuni sartani), dell’ipercolesterolemia (rosuvastatina), della malattia da reflusso ([inibitori di pompa](#) protonica o gastroprotettori).

Il decreto infatti istituisce tre nuove [Schede Regionali](#) (la versione regionale del Piano Terapeutico) per la prescrizione in Fascia A (gratuita) del [Colecalciferolo](#) ([Vitamina D](#), come il [Dibase](#), [Annister](#), Xarinel), della Rosuvastatina (Crestor, [Simestat](#)) e dell'associazione di Olmesartan + Amlodipina (Giant e [Bivis](#)). Tali Schede limitano la prescrizione gratuita dei farmaci indicati solamente ad alcune condizioni patologiche che devono essere diagnosticate dal medico prescrittore di struttura pubblica.

Nel caso di dimissione ospedaliera o prestazione ambulatoriale **lo SPECIALISTA dovrà redigere apposita scheda che verrà consegnata dall'assistito al MMG.** Nel caso di prima prescrizione da parte del MMG copia della scheda dovrà essere inviata via e-mail al **SERVIZIO FARMACEUTICO DI COMPETENZA della ASL** di competenza territoriale

Va precisato che le schede di prescrizione **riguardano solo i NUOVI pazienti/casi:** per tutti i pazienti già in terapia si prosegue come al solito.

Ma vediamo nel dettaglio quali sono i provvedimenti del decreto e quali sono le ricadute pratiche:

Colecalciferolo uso orale (ATC: A11CC05), comunemente noto come **Vitamina D**.

Farmaci interessati: ANNISTER, DIBASE, COLECALCIFEROLO DOC, COLECALCIFEROLO EG, TREDIMIN, XARENEL, ZIBENAK

Il provvedimento invita i medici a prescrivere le formulazioni a costo più basso (le gocce in flacone da 10 ml 10.000 UI/ml) e subordina la prescrizione in regime di rimborso SSR (gratuita) alla compilazione di una Scheda Regionale da parte del medico prescrittore di struttura pubblica.

Secondo tale scheda regionale, la [Vitamina D](#) potrà essere prescritta per la **prevenzione della carenza** in:

- [gravidanza](#) e allattamento
- trattamento con anticonvulsivanti (antiepilettici)
- trattamento a lungo termine con cortisonici

e per la **terapia della carenza di Vitamina D** documentata dall'indagine di laboratorio e nella terapia dell'osteoporosi ma **solamente in associazione con farmaci prescritti secondo la Nota 79 dell' AIFA** (Teriparatide, Ranelato di stronzio, Raloxifene, Denosumab, Bazedoxifene, Acido risedronico, Acido ibandronico, Acido alendronico + Vitamina D3, Acido alendronico).