

LA VITAMINA D: UN ORMONE ESSENZIALE PER LA SALUTE

SCHELETRICA - 2020 UPDATE

A.M. Formenti¹, G. Banfi^{2,3}, V. Camozzi⁴, A. Colao⁵, N. Napoli⁶, F.M. Ulivieri⁷, A. Giustina¹

1. Cattedra e U.O. di Endocrinologia, San Raffaele, Milano;
2. Laboratorio di Biochimica Sperimentale e Biologia Molecolare, I.R.C.C.S. Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano;
3. Università Vita-Salute San Raffaele di Milano;
4. Dipartimento di Medicina, UOC di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera-Università di Padova;
5. Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Endocrinologia e Cattedra Unesco di Educazione alla Salute e allo Sviluppo Sostenibile, Università Federico II, Napoli;
6. Dipartimento di Medicina, Unità di Endocrinologia e Diabetologia, Campus Biomedico, Roma;
7. Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano. Servizio di Mineralometria Ossea Computerizzata - Ambulatorio Malattie Metabolismo Minerale e Osseo

*Gli autori sono stati individuati tra i membri del GIOSEG (*Glucocorticoid Induced Osteoporosis Skeletal Endocrinology Group*) dal Consiglio Direttivo che ha approvato il documento. Il documento è stato poi sottoposto alla revisione ed approvazione da parte di tutti i membri del GIOSEG.

Introduzione e Razionale

Che la vitamina D sia un ormone fondamentale per la salute delle ossa è noto già da molto tempo; tuttavia, l'ampio interesse scientifico per la vitamina D continua a crescere anche per le numerose e possibili azioni extrascheletriche di questo ormone steroideo (1).

Inoltre, ancora oggi si riscontra, soprattutto ma non solamente, negli anziani, un ampio e diffuso stato carenziale di vitamina D, che configura una condizione di crescente rilievo clinico a livello globale (2). Di conseguenza, negli ultimi anni il consumo e la spesa a carico del SSN per la vitamina D a livello nazionale hanno fatto registrare un notevole trend di crescita. A fronte di ciò, la Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA con la recente istituzione della Nota 96 (3), ha ritenuto opportuno introdurre nuovi criteri regolatori per la rimborsabilità della vitamina D a carico del SSN nella popolazione adulta, mantenendo invece invariate le condizioni di rimborsabilità nella popolazione pediatrica (3).

Infine, negli ultimi anni, GIOSEG (Gruppo di studio sull'osteoporosi da glucocorticoidi e sull'endocrinologia scheletrica), ha organizzato tre Consensus Conference Internazionali sugli aspetti di laboratorio, clinici e terapeutici della vitamina D (1, 2, 4). Partendo dalle suddette considerazioni, il GIOSEG ha ritenuto che i tempi fossero maturi per procedere ad una revisione del documento redatto nella sua prima edizione nel 2016 da suoi clinici e ricercatori. Come nella precedente edizione il documento è stato valutato e revisionato secondo le indicazioni di tutti i membri del gruppo di studio a cui il documento è stato sottoposto. Con questo corposo update il GIOSEG propone ai vari stakeholder della salute (enti regolatori, clinici e ricercatori) una nuova riflessione basata sulle emergenti evidenze

scientifiche riguardanti il ruolo fisiologico della vitamina D e l'importanza che rivestono l'ipovitaminosi D e il suo trattamento nella fragilità scheletrica e nella medicina clinica (5).

Perché il consumo di vitamina D continua a crescere?

Nonostante la vitamina D sia nota da tempo e sino a qualche anno fa si ritenesse di conoscerne quasi completamente il metabolismo e il ruolo fisiologico, negli ultimi anni abbiamo assistito a un crescendo di pubblicazioni scientifiche tale da determinare un considerevole incremento dei possibili ambiti d'uso e ad un fiorire di strategie di supplementazione e di linee guida. Si tratta solo di esercizi accademici o di un effettivo rilevante problema clinico emergente? Ed eventualmente, quali sono i fattori che ne sono alla base?

Non solo, ma particolarmente, in Italia la carenza di vitamina D è oggi molto diffusa, specie nei mesi invernali, e interessa tutte le età, soprattutto quella avanzata, (6) che oltrepassa i confini del mondo sanitario diventando vero e proprio problema sociale e, quindi, economico. Il primo fattore che impatta in questa criticità clinica è il cambiamento progressivo dello stile di vita che attraverso una maggiore sedentarietà (2) ha portato a un sempre minore tempo trascorso all'aria aperta e non solo da parte degli anziani, che purtroppo ne sono spesso obbligati per concomitanti patologie limitanti, ma anche giovani e giovanissimi che trascorrono la maggior parte del tempo intramoenia e non all'aria aperta. Infatti, la fonte principale di vitamina D è rappresentata dalla sintesi endogena a livello cutaneo in seguito all'esposizione solare ai raggi UVB; solo il 20% circa del fabbisogno deriva dall'alimentazione (7). L'esposizione della cute ai raggi ultravioletti di specifica lunghezza d'onda produce il colecalciferolo che, veicolato da una proteina di trasporto,

subisce una prima idrossilazione a livello epatico e una seconda a livello renale che porta alla produzione di calcitriolo, la forma ormonale biologicamente attiva della vitamina D (7).

A questo si aggiunge in età avanzata (in soggetti istituzionalizzati e non) la riduzione della capacità di sintesi cutanea (7,8). Nel soggetto anziano, infatti, la risposta in termini di sintesi cutanea di vitamina D si riduce a meno di un quarto di quella attesa in un soggetto giovane esposto in maniera analoga (9). Per questo motivo negli anziani la supplementazione rappresenta spesso l'unico modo per soddisfare il fabbisogno di vitamina D dell'organismo. Anche l'uso di filtri solari e l'inquinamento ambientale rendono meno efficiente lo stimolo ultravioletto sulla biosintesi endogena di colecalciferolo (10, 11).

Oltre ai fattori endogeni che condizionano la sintesi di vitamina D come l'età, esistono fattori di rischio modificabili quali l'obesità e le terapie farmacologiche in grado di influenzare negativamente il metabolismo e l'azione periferica della vitamina D. Tra i farmaci, particolare menzione meritano gli anti epilettici (oggi usati anche come antidepressivi e antiemicranici), i glucocorticoidi, in grado di agire a vari livelli del metabolismo del calcio e della vitamina D inibendo la biosintesi di quest'ultima e, aumentandone anche il catabolismo e con ciò favorendo una condizione di resistenza periferica al metabolita attivo della vitamina D (12) e infine alcune terapie oncologiche tra le quali spiccano gli inibitori dell'aromatasi (13).

Al contrario delle altre vitamine (e per questo possiamo considerare inappropriata la denominazione di vitamina) l'apporto alimentare di vitamina D in generale è limitato e il suo contributo, come già detto, è stimato nell'ordine del 20% del fabbisogno (7).

Il secondo fattore che condiziona il dilatarsi del fenomeno epidemiologico dell'ipovitaminosi D è quello nutrizionale che non impatta solamente nella sempre crescente popolazione di pazienti affetti da malassorbimento. Infatti, la dieta per sé rappresenta una fonte trascurabile di vitamina D in quanto gli alimenti ne sono generalmente poveri salvo l'olio di fegato di merluzzo, alcuni pesci grassi (per es. aringa, salmone) e i latticini di cui peraltro le attuali diete sono spesso fortemente carenti. Ciò che fa la differenza in termini di prevenzione della ipovitaminosi D è quindi la supplementazione degli alimenti con la vitamina D stessa. A questo riguardo è importante ricordare il cosiddetto "paradosso scandinavo" che potremmo rinominare anche "della formica e della cicala", cioè quel fenomeno epidemiologico che vede una inattesa maggiore prevalenza di ipovitaminosi D nei Paesi del bacino del Mediterraneo rispetto ai Paesi del Nord Europa, nei quali è stata per tempo intrapresa una politica di fortificazione degli alimenti con vitamina D, basata sulla consapevolezza dell'inefficienza dell'irraggiamento solare (14). In Italia gli alimenti in commercio addizionati con vitamina D sono davvero limitati e la popolazione italiana è tra quelle con più bassi livelli in Europa (15,16), nonostante la latitudine del nostro Paese che sembrerebbe favorirne la sintesi cutanea da esposizione solare. A questo proposito riteniamo che l'unica strada per ridurre la prescrizione di vitamina D in Italia non sia limitarne l'accesso ma attuare una seria politica di prevenzione dell'ipovitaminosi D, che preveda una omogenea supplementazione dei cibi con la vitamina D anche nell'ambito di una politica europea che riduca le disuguaglianze in questo senso tra Paesi dell'Unione.

Diagnosi e conseguenze cliniche dell'ipovitaminosi D

La valutazione dello stato vitaminico D di un individuo viene effettuata mediante il dosaggio dei livelli circolanti della 25(OH)D, il metabolita epatico della vitamina D (7, 17). La vitamina D, sia quella prodotta a livello cutaneo (coleciferolo) che quella introdotta con la dieta, raggiunge il fegato dove subisce una prima idrossilazione, con formazione per l'appunto della 25(OH)D, metabolita che rappresenta al momento il miglior indicatore (anche se non ottimale) dello stato vitaminico D perché ha un'emivita piuttosto lunga (circa 2-3 settimane) e la sua produzione non è regolata da feedback ormonali (17).

Negli ultimi anni sono stati proposti diversi valori soglia per definire lo stato vitaminico D sulla base dei livelli circolanti della 25(OH)D, e di fatto non vi è ancora accordo unanime fra le varie Società Scientifiche. L'Institute of Medicine (IOM) americano riferendosi alla popolazione generale ha stabilito che per valori della 25(OH)D superiori a 20 ng/ml venga garantito un adeguato assorbimento intestinale di calcio e il controllo dei livelli di paratormone nella quasi totalità della popolazione (18). L'Endocrine Society americana, l'International Osteoporosis Foundation (IOF) e la Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) indicano come valori adeguati quelli superiori a 30 ng/ml, definiscono una condizione di insufficienza per quelli compresi tra 20 e 30 ng/ml e di carenza per quelli inferiori a 20 ng/ml (7,17). In una recente Consensus Conference è stato suggerito che la grave carenza di vitamina D si registri per valori inferiori a 12 ng/ml di 25OHvitamina D, con valori tra 12 e 20 che definiscono una "area grigia" di ipovitaminosi D di probabile, ma non certo, significato clinico (19). Le diverse definizioni di normalità hanno generato confusione suscitando il sospetto, non

giustificato, che vi siano dubbi sul reale significato clinico dell'ipovitaminosi D. Un concetto che bisogna rimarcare è che la definizione dei diversi cut-off, sebbene apparentemente arbitraria, si è basata su una attenta e critica revisione di studi epidemiologici, clinici e sperimentali che hanno valutato diversi *end-point* legati alla salute scheletrica in relazione ai livelli sierici di vitamina D (20). Inoltre, è possibile che soglie diverse possano essere applicabili alla popolazione generale (20 ng/ml) ma non a specifiche popolazioni a rischio come i pazienti anziani con osteoporosi o in terapia cronica con glucocorticoidi (dove i 30 ng/ml potrebbero essere più aderenti alla realtà clinica) (21). Tra gli aspetti tecnici è utile sottolineare che vi è spesso confusione tra diverse unità di misura utilizzate in differenti laboratori e va ricordato è che l'utilizzo di diverse metodiche o kit diagnostici (22) in mancanza di una reale standardizzazione internazionale può essere un fattore confondente e rendere difficile comparare i range di normalità tra esperienze diverse e può inficiare i risultati delle sopracitate revisioni e meta-analisi (19).

La vitamina D è ormone essenziale per la salute dello scheletro che promuovendo l'assorbimento intestinale di calcio svolge un ruolo fondamentale nel regolare l'omeostasi fosfo-calcica, con particolare riferimento ai processi di mineralizzazione e di acquisizione della massa ossea. La carenza di vitamina D rappresenta, dunque, un grave fattore di rischio per la salute dello scheletro e si associa, specie nei soggetti anziani, a un'amplificazione della perdita ossea e quindi della gravità dell'osteoporosi (7). Il deficit di vitamina D costituisce, infatti, un potente stimolo dell'attività paratiroidea (iperparatiroidismo secondario) che produce un aumento del turnover e del riassorbimento osseo e quindi

anche della perdita di massa ossea (7). Infine, la carenza di vitamina D può determinare debolezza muscolare e facilitare le cadute e conseguentemente aumentare il rischio di fratture (1).

Va, inoltre, sottolineato come, in presenza di uno stato carenziale di vitamina D, nessuna terapia specifica per l'osteoporosi possa esercitare appieno i suoi effetti positivi e protettivi. La carenza di vitamina D è, infatti, la causa principale del fallimento terapeutico dei farmaci specifici per l'osteoporosi e pertanto un'adeguata supplementazione vitaminica D rappresenta il presupposto fondamentale per qualsiasi terapia farmacologica tesa alla riduzione del rischio di fratture da fragilità (23). Inoltre, l'associazione con vitamina D ha un impatto importante anche sulla *safety* dei bisfosfonati attenuando uno degli effetti collaterali più rilevanti del loro uso a lungo termine cioè le fratture atipiche (24). Tutto ciò è ben documentato e affermato anche dalla Nota 79 dell'AIFA che regola la rimborsabilità dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi (23, 25).

L'importanza del trattamento della carenza di vitamina D

Effetti scheletrici

Nonostante la semplicità concettuale dell'affermazione che l'ipovitaminosi D sia una condizione caratterizzata da aumentata fragilità scheletrica, negli ultimi anni si è discusso molto sulla efficacia terapeutica della supplementazione vitaminica D. In ambito scheletrico, infatti, non sono mancate pubblicazioni che hanno recentemente messo in discussione l'utilità della vitamina D nel migliorare la massa ossea e nel prevenire le

fratture. In questo contesto si devono considerare molti aspetti che non sono secondari nel giustificare il successo o l'insuccesso degli studi i quali le caratteristiche della popolazione arruolata, le dosi utilizzate, la durata del follow-up e l'aderenza al trattamento (2). L'analisi critica di questi trial ha evidenziato, per esempio, l'esclusione dalle più recenti meta-analisi alcuni studi in cui la vitamina D aveva dimostrato effetti nettamente positivi sia sulla massa ossea che sulla riduzione del rischio di frattura; la non inclusione di questi studi inficia la validità e l'utilità clinica di queste meta-analisi che potremmo definire "negative" (26,27).

Il mantenimento di livelli adeguati di vitamina D è fondamentale in tutti i soggetti che ne sono carenti, specialmente in quelli trattati con farmaci per l'osteoporosi. Un recente studio italiano di *real world evidence*, condotto su circa 3500 pazienti con diagnosi di osteoporosi e con frattura femorale o vertebrale ha dimostrato che la vitamina D ha un notevole effetto di potenziamento dell'efficacia antifratturativa dei farmaci per trattamento dell'osteoporosi e che addirittura contribuisce a ridurre la mortalità (28).

E' quindi evidente che la esistente nota AIFA 79 che regola la rimborsabilità dei farmaci anti-osteoporotici debba essere integrata ed armonizzata con la recente nota 96 che regola la prescrivibilità della vitamina D.

Effetti extra-scheletrici

Numerosi studi osservazionali hanno evidenziato associazioni inverse tra livelli di vitamina D e condizioni di salute in varie situazioni patologiche tra cui le affezioni autoimmunitarie come, per rimanere nel campo endocrino-metabolico, la tiroidite di Hashimoto, il diabete mellito del tipo I (29-31) e le infezioni respiratorie che l'attuale pandemia di Covid-19 rende di particolare rilevanza e attualità (32, 33). Tali studi di associazione o fondate ipotesi

fisiopatologiche hanno portato a valutare, con opportuni studi di intervento, l'efficacia della supplementazione con vitamina D nella riduzione del rischio di diverse patologie extra-scheletriche.

Il recettore della vitamina D è presente in tutte le cellule dell'organismo e molte di queste possiedono addirittura l'apparato enzimatico necessario per la sua attivazione. Non solo, mediante meccanismi paracrino-autocrini la vitamina D interviene in maniera rilevante nella regolazione della proliferazione, differenziazione e funzione cellulare, e tutto questo spiega le innumerevoli esperienze cliniche sulla potenziale rilevanza delle azioni extra-scheletriche della vitamina D. Anche in questo ambito, alcuni lavori che hanno dimostrato l'inefficacia della somministrazione di vitamina D sono stati oggetto di un'attenta analisi che ha rilevato notevoli criticità legate alla qualità degli studi e ai criteri seguiti per la selezione dei pazienti (34, 35). In particolare, è importante sottolineare come nella maggior parte di questi studi la supplementazione di vitamina D non abbia documentato risposte favorevoli, in quanto le sperimentazioni sono state condotte in soggetti non carenti. L'analisi effettuata in specifici sottogruppi di pazienti con livelli basali di vitamina D carenti ha, tuttavia, riscontrato un effetto favorevole della supplementazione con vitamina D rispetto al placebo sul rischio di sviluppare un determinata patologia (35).

Gravidanza

Una considerazione particolare merita la gravidanza, una condizione in cui il metabolismo della vitamina D si modifica per far fronte all'aumentato fabbisogno di calcio necessario per la mineralizzazione dello scheletro fetale. I livelli di calcitriolo materno infatti aumentano a partire dai primi mesi di gravidanza al fine di incrementare l'assorbimento di calcio

intestinale nella madre. La correzione dell'ipovitaminosi D va dunque intrapresa sin dalle prime settimane di gestazione, preferendo la somministrazione di colecalciferolo ed evitando la somministrazione di boli ad alto dosaggio che potrebbero causare ipercalcemia nella madre e nel feto (2).

Quale vitamina D

La Nota 79 specifica che la supplementazione di vitamina D deve essere effettuata con il colecalciferolo (e non con i suoi metaboliti idrossilati), mentre la recente Nota 96 definisce il colecalciferolo molecola "di riferimento" in quanto le principali prove di efficacia antifratturativa sono state conseguite proprio con questa molecola (3,23). Esistono, tuttavia, nella farmacopea italiana preparati a base di vitamina D che sono in fascia A e, quindi, prescrivibili a carico del SSN, ma che non sono citati nella nota 96. Essi non sono quindi soggetti alle restrizioni della nota, creandosi in questo modo una "discriminazione" tra i vari preparati. Dallo studio delle schede tecniche di registrazione dei farmaci a base di vitamina D pare evincersi che la nuova nota 96 si focalizzi sulla regolamentazione solo di quei preparati che hanno la specifica indicazione in scheda tecnica alla prevenzione e al trattamento dell'insufficienza/carenza vitaminica D. mostrando quindi una evidente, prevalente, ratio farmaco-economica della nota.

L' utilizzo dei metaboliti idrossilati della vitamina D (calcifediolo, 1-alfa-calcidolo, calcitriolo) trova indicazione prevalente in quelle condizioni in cui viene meno la possibilità dell'organismo di idrossilare la vitamina D a livello epatico o renale. Il calcifediolo trova tra le indicazioni elettive l'insufficienza epatica, i malassorbimenti, i pazienti sottoposti a

chirurgia bariatrica e terapia cronica con glucocorticoidi, che inibiscono prevalentemente la 25 idrossilasi epatica (5). Alfa-calcidolo e calcitriolo sono utilizzati nei pazienti con insufficienza renale o comunque in quei pazienti che hanno patologie con ridotta capacità di idrossilare la vitamina D a livello renale come l'ipoparatiroidismo (36, 37) in cui peraltro è necessario monitorare in modo attento la calcemia per evitare il rischio di sovradosaggio.

A quali dosaggi

In base a una recente consensus per ottenere adeguati livelli di vitamina D nei bambini e adolescenti è raccomandabile un supplemento giornaliero di 600 UI (400UI nel primo anno di vita) (5). Negli anziani, in cui vi è elevata prevalenza di ipovitaminosi D è raccomandabile un intake giornaliero di almeno 800 UI associato, come nei bambini, ad una adeguata assunzione di calcio.

Un carico iniziale di vitamina D ha il vantaggio almeno teorico di ripristinarne adeguati livelli piuttosto rapidamente ed in modo conveniente anche se sappiamo che a dosi molto elevate di carico di vitamina D l'efficienza di conversione della vitamina D in 25-OH vitamina D è molto più bassa che a dosi più fisiologiche.

Il pool della 25-OH vitamina D può essere stimato in 160 o 240 µg per un soggetto con 25 OH vitamina D di 20 o 30 ng/mL, rispettivamente. Per sostituire il pool di 25-OH vitamina D con somministrazione di colecalciferolo per via orale occorre tener conto di una percentuale di assorbimento intestinale che è di circa il 70% e dell'efficacia del processo di conversione. Pertanto, anche se in base a studi di farmacocinetica una dose di carico di 700–1000 µg o 30–40 000 UI di vitamina D3 potrebbe essere sufficiente a sostituire la quasi

totale assenza di vitamina D ripristinando normali concentrazioni di 25-OH vitamina D (20–30 ng/mL) in realtà dagli studi clinici emerge che questa dose di carico debba essere maggiore.

Attualmente non è comunque raccomandabile superare la dose di 50.000 UI in quanto dosaggi più elevati parrebbero essere correlati ad un maggior rischio di caduta (5).

A scopo di carico la via di somministrazione intramuscolare è meno efficace per la presenza di un tempo di latenza di circa 2 mesi nel pareggiare l'incremento di 25OH vitamina D ottenuto con la somministrazione orale.

La frequenza della somministrazione a parità di dosaggio (giornaliero, settimanale o mensile) determina livelli di 25 OH vitamina D simili (per lo meno nel breve-medio termine), anche se la somministrazione mensile pare essere correlata ad una maggiore variabilità dei livelli (5). E' pertanto consigliabile in base ad una valutazione rischio/beneficio utilizzare dosi rificate.

Fattori che condizionano la supplementazione

Gli effetti incrementali sui livelli di 25OHvitamina D della supplementazione con colecalciferolo dipendono sia dal peso corporeo che dai livelli sierici basali di 25 OH vitamina D. Infatti, a parità di dose di vitamina D i livelli basali più bassi di 25 OH vitamina D sono associati ad aumenti maggiori nei suoi valori sierici. In confronto ai soggetti normopeso, quelli sovrappeso o obesi richiedono dosi più elevate di supplementazione di vitamina D per ottenere i livelli desiderati di 25 OH vitamina D, verosimilmente per il sequestro di questo ormone liposolubile nel tessuto adiposo in eccesso (38). o per la

distribuzione in un maggiore volume corporeo (39). La perdita di peso, infatti, migliora la risposta al colecalciferolo (5). E' interessante notare che dati molto recenti suggeriscono che anche per il calcitriolo l'incremento del BMI si associ ad una ridotta risposta alla terapia (37).

La nuova nota 96

Come sopra riportato, nel nostro Paese la grave e diffusa carenza di vitamina D, e la sua conseguente larga prescrizione ha indotto AIFA a istituire la Nota 96 per regolamentare la prescrivibilità a carico del SSN con indicazione "prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D". Questa importante novità nel mondo clinico-terapeutico italiano, invece che portare ad un contributo di chiarezza e razionalizzazione, ha aperto, apparentemente, un acceso dibattito nella comunità scientifica, prevalentemente per la presenza di "aree grigie" che necessitano di chiarimenti da parte degli esperti. In questo paragrafo passeremo in rassegna i punti che a nostro avviso meritano un approfondimento e se possibile un apporto di chiarezza:

1. La nota tratta nel dettaglio nella sezione Background le condizioni cliniche per le quali è, a suo dire, consigliabile la determinazione biochimica della vitamina D, ma tale compito esula dalla *mission* dell'AIFA. Inoltre, si affida come riferimento guida alla indicazione del NICE (3), tralasciando di specificare che esso è un organismo britannico e non europeo, a ratio prevalente farmaco-economica, e non sempre in linea con le indicazioni delle società scientifiche internazionali e delle Consensus di esperti (4)

2. Relativamente ai criteri di rimborsabilità della vitamina D, la Nota 96 inserisce le “persone istituzionalizzate” tra gli scenari clinici in cui non è necessaria la determinazione della 25(OH)D, riconoscendo *de facto* gli aspetti drammatici della carenza di vitamina D in questi soggetti, generati in particolar modo dalla scarsa esposizione solare (3,7). Ma chi sono esattamente gli “istituzionalizzati”? Secondo l’AIFA, fanno parte di questa categoria di persone gli anziani ospiti delle residenze sanitario-assistenziali (RSA), ovvero di strutture protette. Per quanto ci riguarda, crediamo che dovrebbero farne parte anche tutti coloro che, affetti da patologie gravi, sono confinati intramoenia e ricevono prestazioni sanitarie a domicilio da parte di personale specializzato o anche anziani disabili, non autonomi, che necessitano di assistenza continuativa.

3. Sebbene l’AIFA abbia provveduto a pubblicare alcuni chiarimenti, il testo della Nota si presta per certi versi ad alcune equivoche interpretazioni. Cosa si intende, per esempio, con il termine “osteopatia” (condizione patologica per la quale la supplementazione di vitamina D è rimborsabile dal SSN, indipendentemente dal fatto che i pazienti siano candidati o meno a terapia antiosteoporotica)? Il termine di per sé è piuttosto ampio e raccoglie tutta una serie di possibili problematiche a livello osseo e, per questo motivo, riteniamo sia opportuno includere in questa categoria almeno le persone osteopeniche. La diagnosi densitometrica di osteopenia (T-score compreso tra -1 e -2,5 DS ovvero la perdita del 10-25% della massa ossea) rappresenterebbe, pertanto, l’accertamento di una condizione patologica che,

potendo facilmente condurre allo sviluppo di osteoporosi ed esponendo a rischio di frattura (40), dovrebbe essere trattata con vitamina D.

4. Peraltro, la dizione “terapie remineralizzanti” è impropria e generatrice di confusione. Il lettore la potrebbe, intuitivamente ma erroneamente, attribuire alle terapie farmacologiche maggiori per osteoporosi, ma il termine remineralizzante è da riferirsi solo a terapie che inducono una mineralizzazione, la quale è una fase post deposizione della matrice ossea. Solo la vitamina D e il calcio possono indurre una mineralizzazione.
5. Prestando particolare attenzione ai farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D, la Nota 96 menziona i glucocorticoidi oltre agli antiepilettici, anti-retrovirali, anti-micotici, colestiramina e orlistat (3). I glucocorticoidi come sappiamo sono la prima causa di osteoporosi secondaria, e quando utilizzati cronicamente a dosaggi osteopenizzanti rappresentano un fattore di rischio tra i più importanti per le fratture osteoporotiche (41). Inoltre, come già detto, i glucocorticoidi determinano una ridotta produzione di 25 OH vitamina D con conseguente ipovitaminosi D ma anche un’alterazione periferica dell’azione della vitamina D- Le persone con prevista terapia di lunga durata con questi farmaci, anche a dosi basse, rappresentano una categoria ad alto rischio per la quale prevedere la rimborsabilità da parte del SSN solo previa determinazione della 25(OH)D non appare clinicamente appropriato, anche alla luce della possibilità di prevenzione primaria delle fratture prevista dalla nota 79 a tutti i pazienti in terapia cronica con glucocorticoidi (25).

Non è chiaro dalla lettura della Nota e dei suoi allegati quale sia il comportamento prescrittivo in regime SSN da tenersi trascorso il tempo di prescrivibilità in caso di carenza e insufficienza vitaminica D: la posologia indicata è per un massimo di 12 settimane, trascorse le quali, se non persistono i sintomi che ne giustificano la prescrizione, il controllo dell'efficacia terapeutica tramite il dosaggio della vitamina D non è consigliato. Pertanto, la concedibilità a carico SSN della prescrizione terapeutica verrebbe a decadere; tuttavia, appare invece logico che se a monte permangono e non sono corretti o correggibili i fattori che hanno determinato l'ipovitaminosi D la terapia di mantenimento dovrebbe essere a carico del SSN.

Il dosaggio sierico della 25(OH)D è sempre giustificato?

Il dosaggio della 25(OH)D, dal costo non indifferente, non è sempre giustificato dal punto di vista economico. Diversi organismi scientifici hanno prodotto raccomandazioni per l'esecuzione del dosaggio, ma in linea generale non è raccomandata una valutazione di routine né tantomeno uno screening esteso alla popolazione generale (42). Qualcuno ritiene, per esempio, che sia inutile dosare i livelli circolanti di vitamina D e che una terapia con dosi usualmente raccomandate possa essere condotta empiricamente nei pazienti nei quali si sospetta la carenza, come nei soggetti anziani "istituzionalizzati" nei quali una condizione di ipovitaminosi D è notoriamente diffusa.

Con l'istituzione della Nota 96 (3), l'AIFA ha elaborato un diagramma di flusso per facilitare l'identificazione dei pazienti per i quali è opportuno richiedere il dosaggio della 25(OH)D ai fini della rimborsabilità della supplementazione con la stessa.

Come per molti altri dosaggi ormonali, e come detto sopra, per la determinazione della concentrazione sierica della 25(OH)D esiste una variabilità tra metodi differenti, così come tra differenti laboratori che utilizzano lo stesso metodo (43). Pertanto, per far sì che i controlli biochimici siano affidabili ed informativi da un punto di vista clinico-terapeutico, raccomandiamo che: 1) venga indicato il metodo di analisi utilizzato e la sua specificità; 2) il monitoraggio della terapia nel singolo paziente debba basarsi su dosaggi eseguiti con lo stesso metodo, anche se in laboratori diversi. Auspichiamo che si possa arrivare quanto prima ad una standardizzazione dei metodi di dosaggio attraverso la collaborazione tra clinici, biochimici e industria e ad un controllo di qualità specifico, costante e capillare.

Altrettanto importante è la valutazione dell'introito di calcio, mediante questionari ad hoc e/o mediante l'utilizzo di marker biochimici quali la calciuria, anche se non esistono al momento degli studi farmaco economici che abbiamo valutato il costo-efficacia di tale approccio all'ipovitaminosi D.

Quali sono le criticità nella nuova nota 96 rispetto alle raccomandazioni su quando e come dosare la 25OH vitamina D?

1. La nota sceglie per la determinazione della vitamina D una motivazione clinicamente corretta, ma molto aspecifica, che lascia ampi margini di discrezionalità nella decisione del medico prescrittore del dosaggio. In tal modo si rende un mero esercizio accademico l'intera sezione Background e non si configura quella praticità applicativa che dovrebbe essere, invece, la natura stessa della nota AIFA.

2. L'affermazione che il controllo sistematico dei livelli di vitamina D non è raccomandabile esula dalle competenze dell'AIFA, che sono limitate a ciò che riguarda la stretta regolamentazione del farmaco; inoltre, vi è il rischio di indurre comportamenti diagnostici medici non corretti generalizzando procedure diagnostiche che sono necessariamente da applicare in modo personalizzato nel singolo paziente;
3. Se a livelli di 25 OH vitamina D >20 ng/ml senza osteopatie non è concedibile la prescrizione della vitamina D in regime SSN il raggiungimento del "*desirable range*" indicato nella sezione Background della Nota rimane in carico al paziente. Questo elemento invece che introdurre un elemento di pari opportunità inserisce una potenziale discriminazione su base economica favorendo i cittadini che possono permettersi la spesa necessaria.

Conclusioni

La carenza di vitamina D è particolarmente frequente in Italia, specie negli anziani e nei mesi invernali. In ambito clinico, la funzione primaria della vitamina D è quella di stimolare a livello intestinale l'assorbimento di calcio e fosforo, rendendoli disponibili per una corretta mineralizzazione dell'osso. Gli effetti positivi della vitamina D sull'osso sono noti da tempo; negli ultimi anni abbiamo assistito ad un crescendo di pubblicazioni scientifiche che hanno evidenziato come la vitamina D svolga importanti funzioni anche al di fuori del tessuto muscolo-scheletrico per motivi legati alla fisiologia, quali il riscontro dei recettori della vitamina D in numerosi tessuti extra-scheletrici, le funzioni endocrine non

calcitropiche della vitamina D prodotta a livello renale e l'attivazione extra-renale con funzioni autocrine e paracrine.

Nella pratica clinica quotidiana il colecalciferolo è la terapia di prima scelta nella prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D e nella prevenzione primaria e secondaria delle fratture da fragilità nei soggetti osteoporotici in associazione con un farmaco per il trattamento dell'osteoporosi. La disponibilità di metaboliti idrossilati permette di far fronte a situazioni particolari ma non infrequenti o irrilevanti sul piano clinico ed epidemiologico (insufficienza renale ed epatica, terapia cortisonica cronica).

Consensus molto recenti organizzate da GIOSEG con i massimi esperti internazionali di vitamina D hanno permesso di pubblicare documenti di consenso su vari aspetti diagnostici, clinici e terapeutici della vitamina D che sono recepiti e calati nella pratica clinica dall'update del documento GIOSEG.

La recente istituzione della Nota 96 da parte dell'AIFA ha regolamentato la rimborsabilità della vitamina D nella popolazione adulta definendo gli scenari clinici in cui la supplementazione può essere effettuata a carico del SSN indipendentemente dalla determinazione della 25(OH)D e quelli in cui invece può essere rimborsata solo previa determinazione della 25(OH)D, fornendo in quest'ultimo caso al clinico un diagramma di flusso che ne possa indirizzare l'utilizzo nella pratica clinica.

Al di là di "aree grigie" della nuova Nota (sia per ciò che riguarda l'aspetto diagnostico che quello clinico-terapeutico), che questo documento mette in luce e per le quali propone soluzioni costruttive, esprimiamo forti dubbi circa la possibilità di risolvere il significativo

problema dell'ipovitaminosi D in Italia *ope legis* (e in maniera non coordinata con altre misure regolamentative, quali la nota per la terapia dell'osteoporosi). Restiamo fermamente convinti che, al di là del risultato economico a brevissimo termine (44) del quale purtroppo nell'attuale gravissima congiuntura pandemica vi è molto poco di cui rallegrarsi dati i noti effetti protettivi della vitamina D sulle infezioni respiratorie (1, 33, 45), limitare con qualsivoglia criterio (inclusa la rimborsabilità (3) la prescrizione della vitamina D, senza porre mano in maniera concreta ed incisiva alla prevenzione dell'ipovitaminosi D nella nostra popolazione, non riuscirà ad ottenere sul piano economico, né tantomeno su quello clinico, i risultati di cui in Italia necessitiamo.

Riferimenti bibliografici

1. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1;40(4):1109-1151.
2. Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocrinol Metab Dis* 2020 [in press].
3. Nota 96. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 252 del 26/10/2019.*
4. Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Feb 1;104(2):234-240.
5. Ebeling PR, Adler RA, Jones G, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Therapeutics of Vitamin D. *Eur J Endocrinol.* 2018 Oct 12;179(5):R239-R259.
6. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D Deficiency - Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1817-1820.
7. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al.; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Reumatismo.* 2011 Nov 9;63(3):129-47.
8. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet.* 1989 Nov 4;2(8671):1104-5.
- 9 Gatti D. Colecalciferolo: una sintesi perfetta. *Vitamin D - UpDates* 2019; 2(3):1-4.
10. Akkermans MD, van der Horst-Graat JM, Eussen SR, van Goudoever JB, Brus F. Iron and Vitamin D Deficiency in Healthy Young Children in Western Europe Despite Current Nutritional Recommendations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Apr;62(4):635-42.
- 11 Fuleihan GH, Bouillon R, Clarke B, Chakhtoura M, Cooper C, McClung M, Singh RJ. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. *J Bone Miner Res.* 2015 Jul;30(7):1119-33.
12. Mazziotti G, Formenti AM, Adler RA, Bilezikian JP, Grossman A, Sbardella E, Minisola S, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological role of GH/IGF-I and PTH/VITAMIN D axes, treatment options and guidelines. *Endocrine.* 2016 Oct 20.
13. Pedersini R, Monteverdi S, Mazziotti G, Amoroso V, Roca E, Maffezzoni F, Vassalli L, Rodella F, Formenti AM, Frara S, Maroldi R, Berruti A, Simoncini E, Giustina A. Morphometric vertebral fractures in breast cancer patients treated with adjuvant aromatase inhibitor therapy: A cross-sectional study. *Bone.* 2017 Apr;97:147-152.
14. Hirvonen T, Sinkko H, Valsta L, Hannila ML, Pietinen P. Development of a model for optimal food fortification: vitamin D among adults in Finland. *Eur J Nutr.* 2007 Aug;46(5):264-70.
15. Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM et al. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res.* 2009;24:693-701.

16. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, et al. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int*. 2003 Jul;14(7):577-82.
17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30.
18. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):53-8.
19. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Oct;84(10):2194-2207.
20. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):E1283-304.
21. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. 2011 Jan 20;364(3):248-54.
22. Altieri B, Cavalier E, Bhattoa HP, Pérez-López FR, López-Baena MT, Pérez-Roncero GR, Chedraui P, Annweiler C, Della Casa S, Zelzer S, Herrmann M, Faggiano A, Colao A, Holick MF. Vitamin D testing: advantages and limits of the current assays. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Feb;74(2):231-247. Epub 2020 Jan 6. Review. PubMed PMID: 31907366.
23. Adami S, Giannini S, Bianchi G et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009;20:239-244.
24. Larsen MS, Schmal H EFORT Open Rev. 2018 Sep 12;3(9):494-500. The enigma of atypical femoral fractures: A summary of current knowledge.
25. Nota 79. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 75 del 30/03/2017*.
26. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, et al. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017 Dec 26;318(24):2466-2482.
27. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018Nov;6(11):847-858.
28. Degli Esposti L, Girardi A, Saragoni S, et al., on the behalf of the Study group. Use of antiosteoporotic drugs and calcium/vitamin D in patients with fragility fractures: impact on re-fracture and mortality risk. *Endocrine*. 2019 May;64(2):367-377.
29. Hu S, Rayman MP. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. 2017 May;27(5):597-610. doi: 10.1089/thy.2016.0635.
30. Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Hormones (Athens)*. 2016 Jul;15(3):385-393. doi: 10.14310/horm.2002.1681).
31. Miettinen ME, Niinistö S, Erlund I, Cuthbertson D, Nucci AM, Honkanen J, Vaarala O, Hyöty H, Krischer JP, Knip M, Virtanen SM; TRIGR Investigators. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration in

childhood and risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the TRIGR nested case-control ancillary study. *Diabetologia*. 2020 Apr;63(4):780-787.

32. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.

33. Giustina A, Formenti AM Re: Preventing a covid-19 pandemic Can high prevalence of severe hypovitaminosis D play a role in the high impact of Covid infection in Italy? *BMJ* March 20 2020 <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-36>.

34. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al.; VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):33-44.

35. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Aug 8;381(6):520-530.

36. Tecilazich F, Formenti AM, Frara S, et al. Treatment of hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Dec;32(6):955-964.

37. Formenti AM, Tecilazich F, Frara S, et al. Body mass index predicts resistance to active vitamin D in patients with hypoparathyroidism. *Endocrine*. 2019 Dec;66(3):699-700.

38. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, Scappaticcio L, Savastano S, Colao A; Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) Group. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Suppl*. 2019 Apr;9(1):20-31.

39. Camozzi V, Frigo AC, Zaninotto M, Sanguin F, Plebani M, Boscaro M, Schiavon L, Luisetto G. Hydroxycholecalciferol response to single oral cholecalciferol loading in the normal weight, overweight, and obese. *Osteoporos Int*. 2016 Aug;27(8):2593-602.

40. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2407-2416.

41. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007 Oct;18(10):1319-28.

42. Dittadi R, Corbetta S, Banfi G et al. Documento congiunto SIBioC, SIOMMMS, ELAS, AME

43. Moon HW, Cho JH, Hur M, et al. Comparison of four current 25-hydroxyvitamin D assays. *Clin Biochem*. 2012 Mar;45(4-5):326-30.

44. Vitamina D. Analisi dell'effetto della Nota 96 nel primo trimestre di applicazione :<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/nota-96-prescrizione-a-carico-del-ssn-di-farmaci-a-base-di-vitamina-d-e-analoghi>.

45. Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*. 2020 Apr 11. doi: 10.1007/s12020-020-02294-5.