

Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri - Vicenza, 27 aprile 2023

---

# To D or not to D?

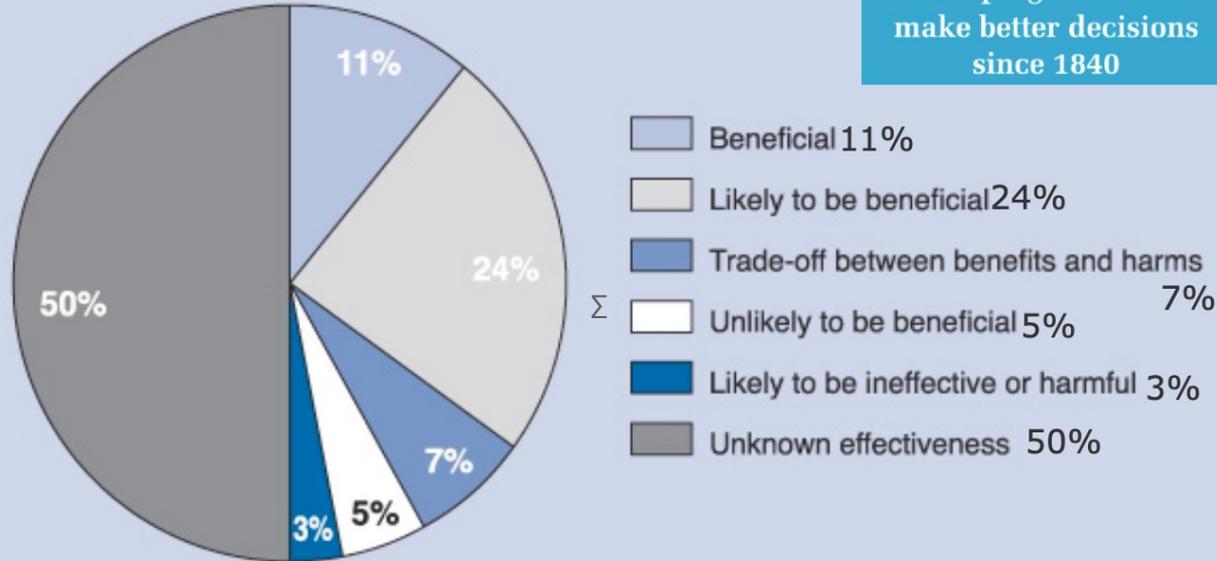
La vit. D alla luce delle recenti evidenze scientifiche

armando olivieri - giovanni peronato

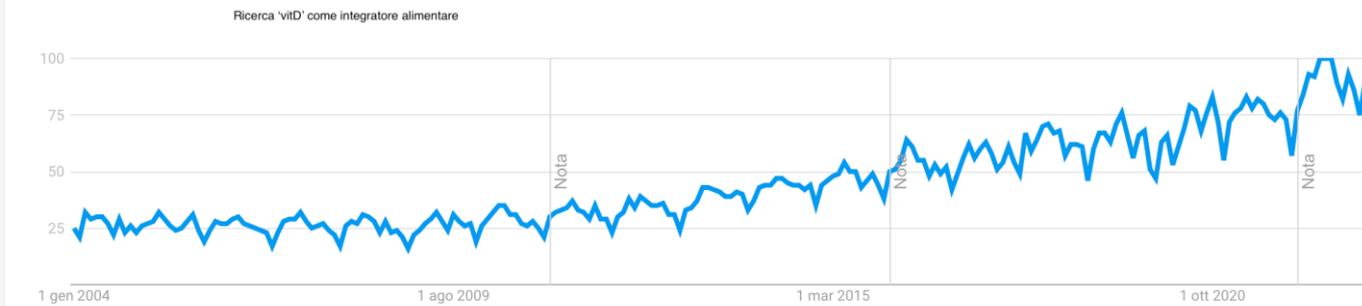
# ClinicalEvidence

# BMJ

helping doctors  
make better decisions  
since 1840



**Efficacia di 3000 scelte terapeutiche come riportato  
da RCT selezionati da Clinical Evidence**



MEDICAL PROGRESS

## Vitamin D Deficiency

Michael F. Holick, M.D., Ph.D.

I livelli ematici di vit.D sono legati alla salute dell'osso :  
fratture, tono muscolare, cadute,  
ma anche al rischio di cancro, malattie cardiovascolari,  
osteoporosi, artrosi, schizofrenia, depressione, diabete e asma.

**I livelli ottimali di vit. D sono  $\geq 30$  ng/ml.  
fra 20 e 30 ng/ml vi è insufficienza  
 $\leq 20$  ng/ml siamo in carenza**

Circa il 40-100% dei cittadini degli USA e dell'EUROPA  
presenta insufficienza o carenza di vit D, un miliardo nel mondo.

**Lo studio ha avuto 18.362 citazioni**

# Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D

2011



Società Italiana  
di Reumatologia

**L'insufficienza di vit D interessa la quasi totalità della popolazione anziana italiana che non assume supplementi.**

**L'insufficienza di vit D interessa circa il 50% dei giovani, almeno nei mesi invernali**

**La condizione di carenza o insufficienza va trattata con dose cumulativa di 300.000 - 1.000.000 IU in 1-4 settimane**

## *Vitamin D, the Sunshine Supplement, Has Shadowy Money Behind It*

The doctor most responsible for creating a billion-dollar juggernaut has received hundreds of thousands of dollars from the vitamin D industry.

Il medico maggiormente responsabile di aver creato un colosso da miliardi di dollari, ha ricevuto centinaia di migliaia di dollari dall'industria della vit D.

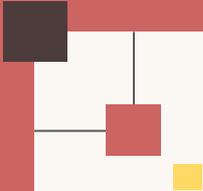
**DR. MICHAEL HOLICK**

The Leading Authority on Vitamin D



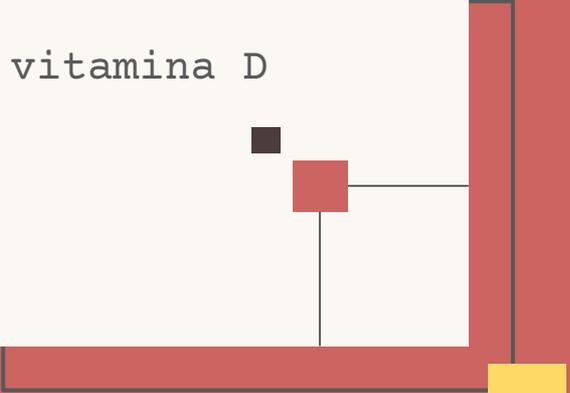
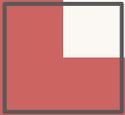
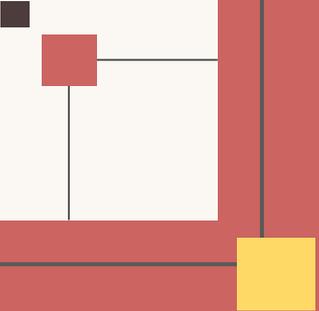
Fra il 2013 e il 2017 il dr. Holick ha ricevuto compensi per \$163.000, per viaggi, pranzi e consulenze da Sanofi-Aventis , Amgen, Roche diagnostica e altri. La Indoor Tanning Association (lettini abbronzanti) ha compensato l'Univ. Di Boston con \$150.000 fra il 2004 e il 2006 per le ricerche del dr Holick.

**dr. Holick : “non mi sono mai fatto influenzare nei miei giudizi “**



# 20 nanogrammi

...o della pandemia da carenza di vitamina D



# I livelli di vitamina D

Il **25-idrossicolecalciferolo, 25(OH)D**, è il principale e più stabile metabolita in circolo della vitamina D e le sue concentrazioni ematiche costituiscono l'indice biochimico più attendibile dello stato di replezione vitaminica nell'organismo

Tuttavia devono essere prese in considerazione le **fonti di variabilità** attinenti a questo dosaggio

- **variabilità individuale**

- Etnia, età, sesso, peso, gravidanza, abbigliamento, stagione, esposizione al sole, latitudine, assunzione di Ca, funzione renale, BMI, abitudini dietetiche

- **variabilità genetica**

- **tipo di kit di analisi utilizzato**

- da -15% a +30% del valore corretto

# I livelli di vitamina D

Le concentrazioni sono normalmente misurate ed espresse in nanogrammi per millilitro (ng/ml), oppure nanomoli/litro (nmol/l)

- **1 ng/mL = 2,496 nmol/L**

A tutt'oggi

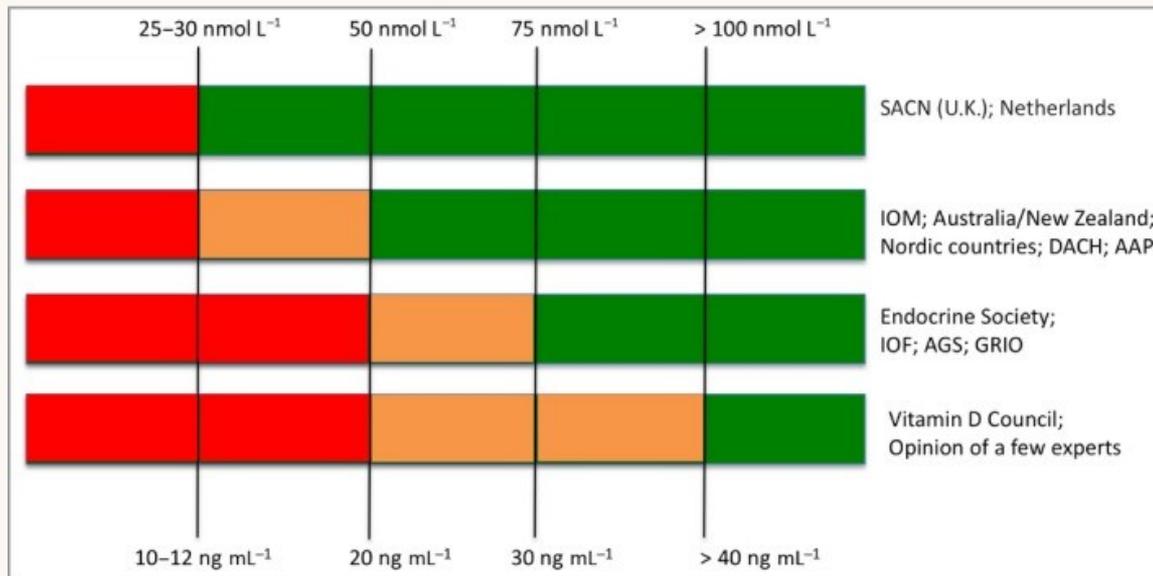
non esiste un consenso internazionale sulle concentrazioni di 25(OH)D da ritenersi congrue,

così come sui termini utilizzabili per descrivere lo stato della vitamina: basso, normale, ottimale, adeguato, ideale, auspicabile, ecc ...

# Soglie della concentrazione sierica di 25(OH)D raccomandate da diversi organismi per la definizione dello stato della vitamina D

**rosso: carenza**  
**arancione: insufficienza**  
**verde: sufficienza**

AAP, American Academy of Pediatrics  
 AGS, American Geriatrics Society  
 DACH, Deutschland, Austria and Confederation Helvetica  
 GRIO, French Research and Information Group on Osteoporosis  
 IOF, International Osteoporosis Foundation;  
 IOM, Institute of Medicine  
 SACN, Scientific Advisory Committee on Nutrition (U.K.)



Bouillon, R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. Nat Rev Endocrinol 13, 466-479 (2017)

“It has been shown (31) that vitamin D supplementation suppressed levels of PTH only in subjects whose baseline serum 25-hydroxycholecalciferol was less than 50 nmol/l (20mg/l).

This suggests that 50 nmol/l is an appropriate threshold concentration for serum 25(OH)D, below which individuals are at risk.”

—Organizzazione Mondiale della Sanità 2003

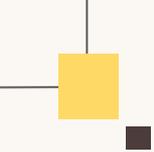
# All'inizio delle indicazioni ...



La somministrazione di vit. D sopprime i livelli di PTH solo nei soggetti con valore baseline di 25(OH)D inferiori a 20 ng/mL (50 nmol/L)



Questo suggerisce che 20 ng/ml rappresenta una appropriata concentrazione soglia



be optimal. It has been shown (31) that vitamin D supplementation suppressed levels of PTH only in subjects whose baseline serum 25-hydroxycholecalciferol was less than 50 nmol/l (20 µg/l). This suggests

31. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*, 1998, 351:805–806

Sezione Research Letters – osservazione su 35 pazienti

# nei primi anni 2000 si assiste ad una importante produzione scientifica per rimarcare questo concetto di soglia

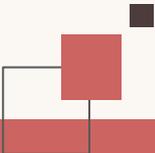
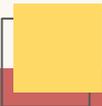
Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. J Nutr. 2005 Nov;135(11):2739S-48

Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. 2006 Mar;81(3):353-73

Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266-81

Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Ann Epidemiol. 2009 Feb;19(2):73-8

Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr. 2008 Apr;87(4):1080S-6S



# la produzione scientifica per il concetto di soglia

❑ Tutta questa produzione scientifica è basata sull'osservazione che **i livelli di vitamina D possono influenzare i livelli di PTH** (correlazione inversa)

❑ Piuttosto che sui livelli che prevengono uno specifico rischio per la salute

❑ **Le concentrazioni plasmatiche di PTH evidenziano un'alta variabilità intra- e inter-individuale ad ogni data concentrazione di 25(OH)D**, poiché dipendono da molti altri fattori

❑ Fase della vita, etnicità, intake di Ca e P, funzione renale, livello di attività fisica, assunzione di farmaci ...

❑ Il livello di *PTH non appare di conseguenza un utile indicatore* per definire il fabbisogno di vitamina D



# Una prima svolta avviene nel 2011

linee guida della  
US Endocrine Society  
*Evaluation, treatment, and  
prevention of vitamin D  
deficiency*

Institute of Medicine  
*Dietary Reference Intakes  
Calcium and Vitamin D*



# US Endocrine Society

## Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency

vengono definiti livelli di

**Carenza** (deficiency) per livelli di 25(OH)D inferiori a 20 ng/mL



**Insufficienza** (insufficiency) per livelli di 25(OH)D tra 21 e 29 ng/mL



La pandemia da carenza di vitamina D



la soglia di normalità viene spostata a 30ng/mL

Con l'introduzione del concetto di *insufficienza* viene applicata un'etichetta di anormalità ad una grande quota della popolazione adulta

# Dietary Reference Intakes Calcium and Vitamin D

## (DRI – assunzione dietetica di riferimento)

- prodotte da Institute of Medicine (IOM)

*(oggi National Academy of Medicine – NAM)*

- Basate principalmente su **outcome di salute scheletrica**

Densità minerale ossea  
Assorbimento del calcio  
Rachitismo  
Osteomalacia  
Rischio di frattura



### Calcium Vitamin D

Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium  
Food and Nutrition Board

A. Catharine Ross, Christine L. Taylor, Ann L. Yaktine, and  
Heather B. Del Valle, *Editors*

INSTITUTE OF MEDICINE  
OF THE NATIONAL ACADEMIES

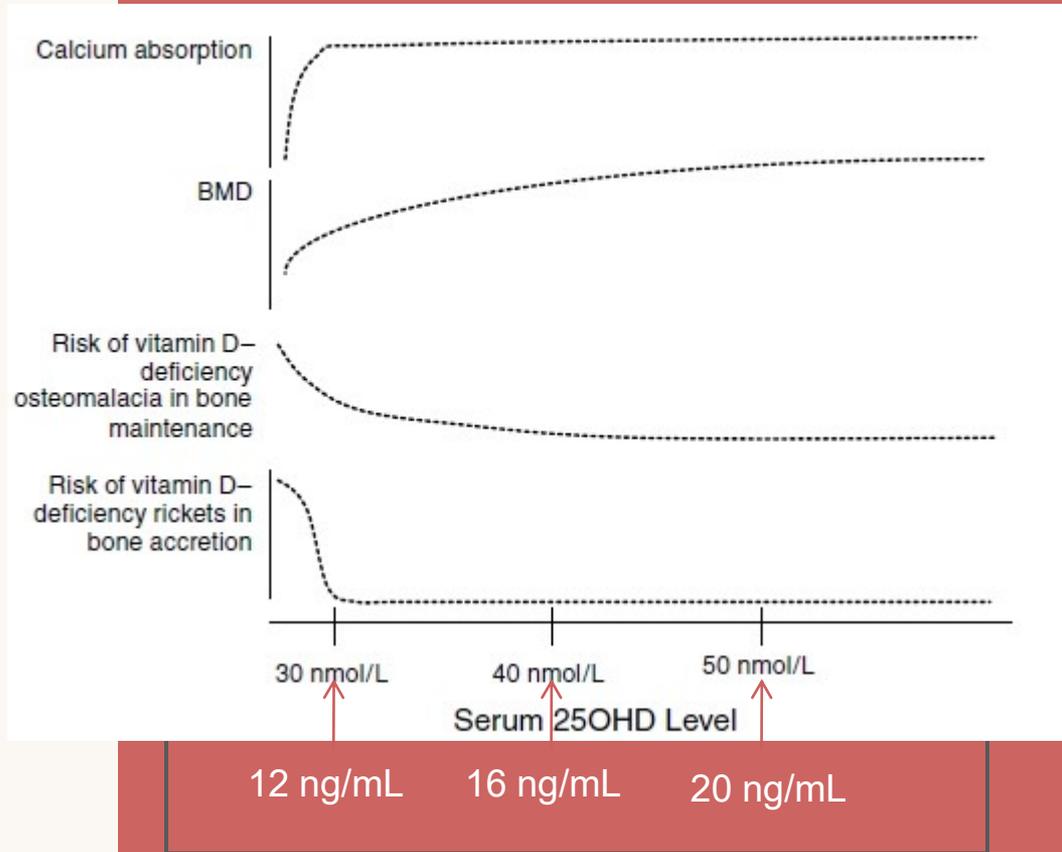
THE NATIONAL ACADEMIES PRESS  
Washington, D.C.  
[www.nap.edu](http://www.nap.edu)

IOM (Institute of Medicine). 2011. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: The National Academies Press

## Vitamina D e indicatori di effetto Stima di relazione dose-risposta per livelli di 25(OH)D sierica

Non appare esservi evidenza di benefici  
aggiuntivi oltre il livello di 20ng/mL

I sintomi da carenza di vit.D (deficiency)  
possono manifestarsi per livelli di  
25(OH)D inferiori a 12 ng/mL



I valori di riferimento dei nutrienti (DRI) sono stimati a partire dall'osservazione che il bisogno di un nutriente varia da persona a persona

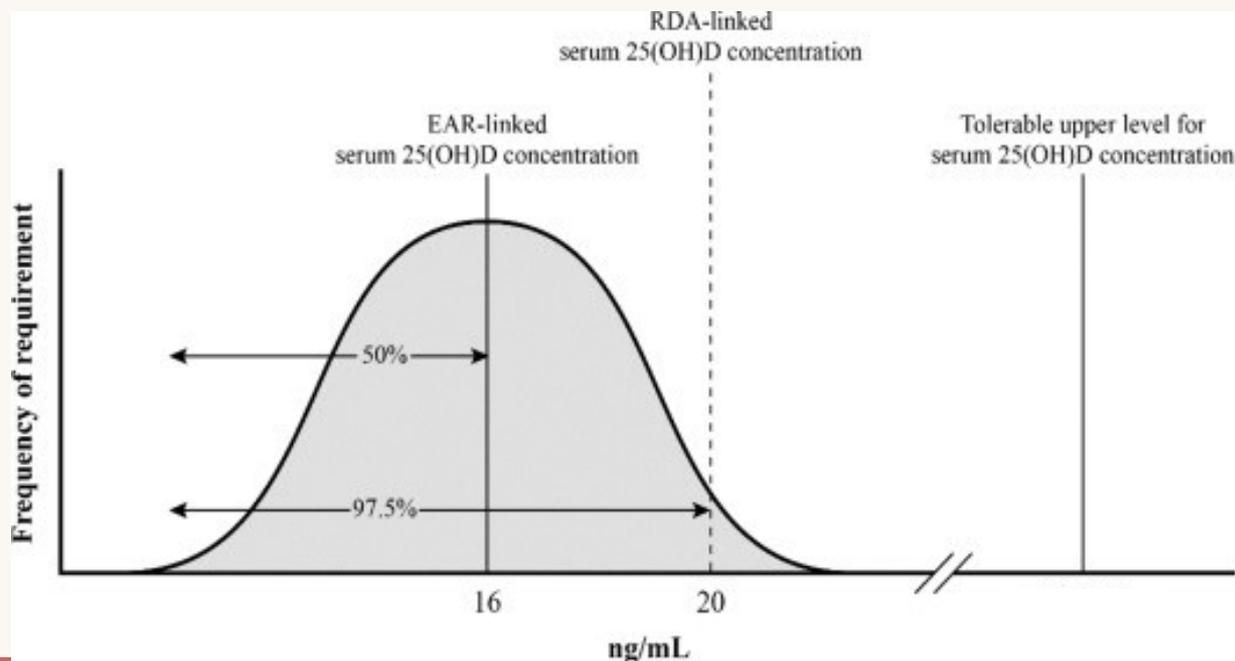
- e generalmente assume una distribuzione normale in una popolazione
- il 95% dei valori tende ad essere incluso nell'intervallo  $\text{media} \pm 2$  deviazioni standard

# Distribuzione del fabbisogno di vitamina

## D

La misura del livello di 25(OH)D sierica  
funge da indicatore dell'esposizione  
totale alla vitamina D  
cibo, integratori, sintesi

È possibile di conseguenza stimare la  
distribuzione del fabbisogno sulla base  
dei livelli di concentrazione di 25OHD



# L'interpretazione dei valori di riferimento

L'errore di interpretazione è stato di considerare il livello di 20 ng/mL come un cut point



In base a questo cut point la maggior parte della popolazione dovrebbe raggiungere un livello di 25(OH)D maggiore di 20 ng/mL

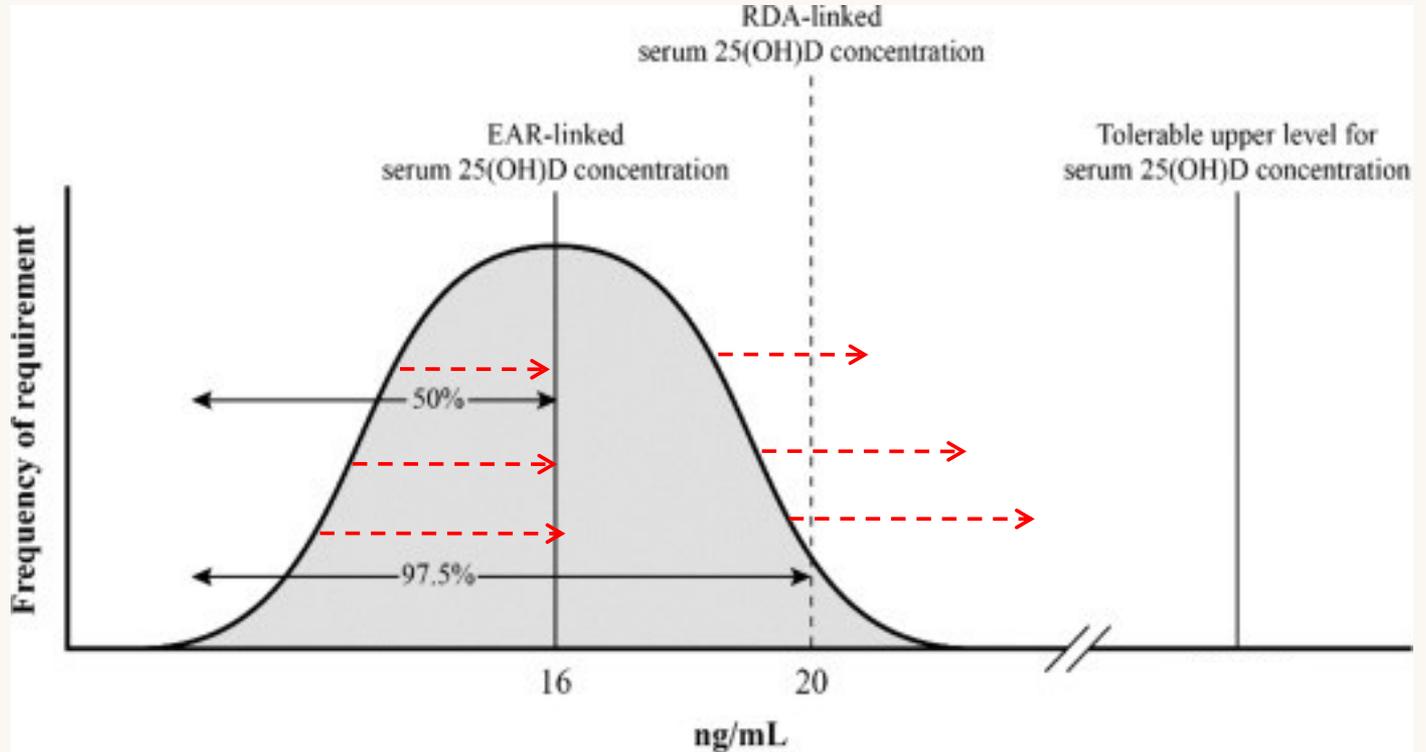


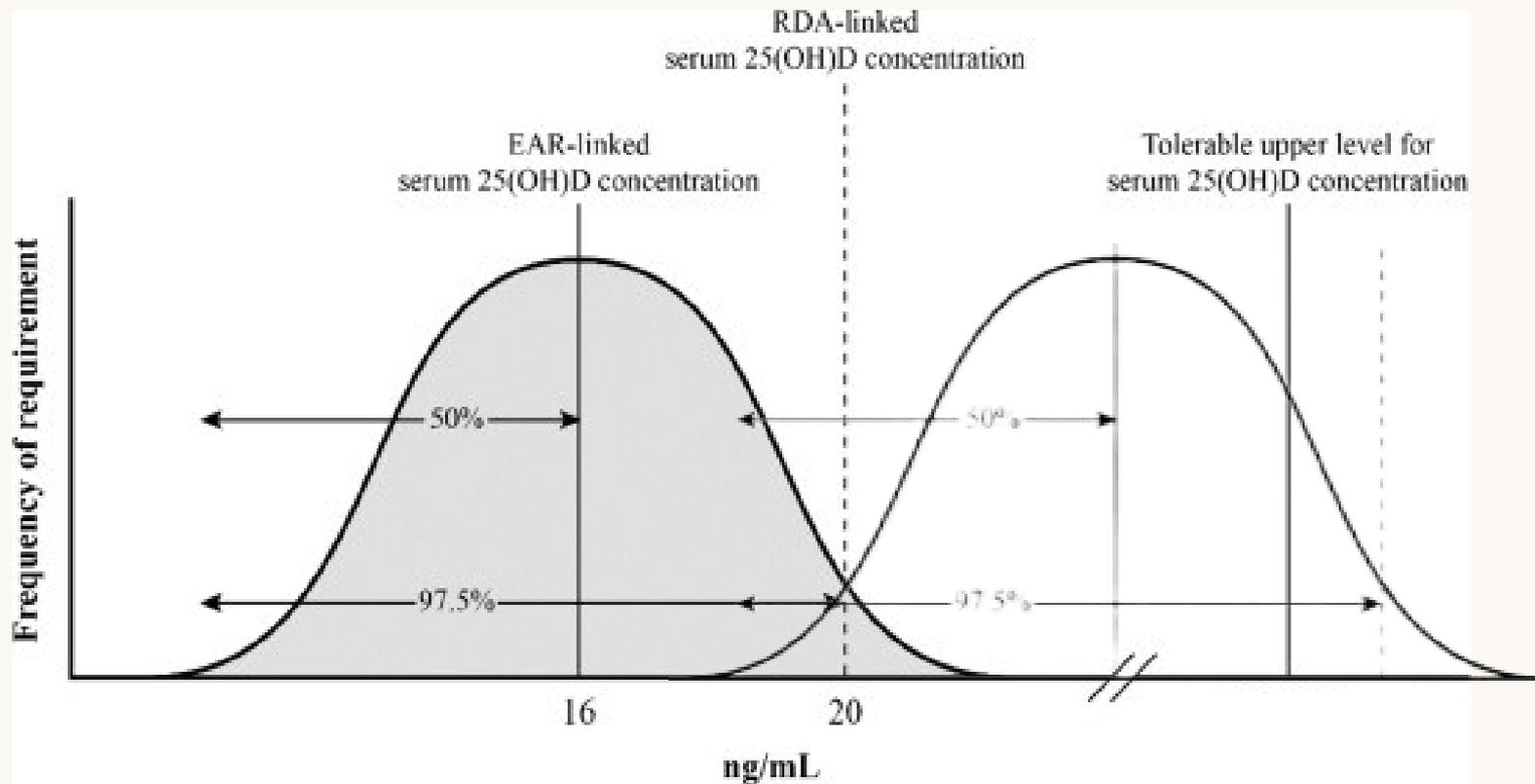
La "pandemia" da carenza di vitamina D



Applicando un cut point di 20 ng/mL la maggior parte della popolazione (97.5%) viene definita in condizioni di carenza

Agire di conseguenza sulla (quasi) totalità della popolazione generale comporta uno spostamento della curva di distribuzione (verso destra)





La somministrazione di vit D a livello di popolazione allo scopo di raggiungere nel

- 97.5% dei soggetti un valore superiore a 20ng/mL potrebbe portare al superamento del livello massimo di tollerabilità

In realtà le stime proposte da IOM considerano che la maggioranza della popolazione (97.5%) presenta un fabbisogno (intake di vit D) corrispondente ad un livello sierico di 25(OH)D pari o inferiore a 20ng/mL

- Le stime di fabbisogno mediano e di carenza sono da considerare rispettivamente 16ng/mL e 12ng/mL

# Vitamin D Deficiency — Is There Really a Pandemic?

JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H., Patsy M. Brannon, Ph.D., R.D., Clifford J. Rosen, M.D., and Christine L. Taylor, Ph.D.



**DRI**

**DIETARY REFERENCE INTAKES**

**Calcium  
Vitamin D**

Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium  
Food and Nutrition Board

A. Catharine Ross, Christine L. Taylor, Ann L. Yaktine, and  
Heather B. Del Valle, *Editors*

INSTITUTE OF MEDICINE  
OF THE NATIONAL ACADEMIES

THE NATIONAL ACADEMIES PRESS  
Washington, D.C.  
[www.nap.edu](http://www.nap.edu)

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

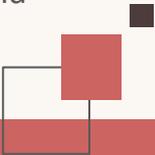
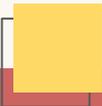
# Una (prima) conclusione ...

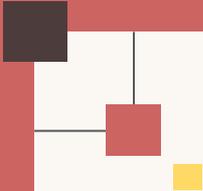
Ad oggi non esistono prove per giustificare le definizioni di insufficienza e carenza comunemente adottate

Ad oggi non esiste consenso sul livello di concentrazione di 25(OH)D da considerare normale

Uno “screening” universale basato su livelli di soglia inappropriati può portare a

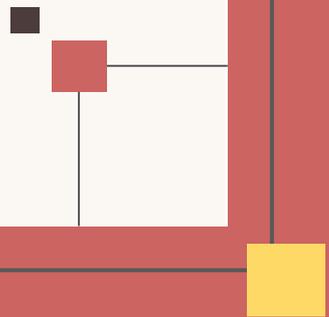
- Sovra-diagnosi di soggetti altrimenti “sani”
- Sovra-trattamento della popolazione sana con
  - Aumento della spesa sanitaria
  - Potenziali rischi di effetti indesiderati in una quota della popolazione





# the sunshine vitamin

...una (seconda) conclusione ?



La cute rappresenta la principale fonte naturale di vitamina D, a seguito delle radiazioni UVB contenute nei raggi solari

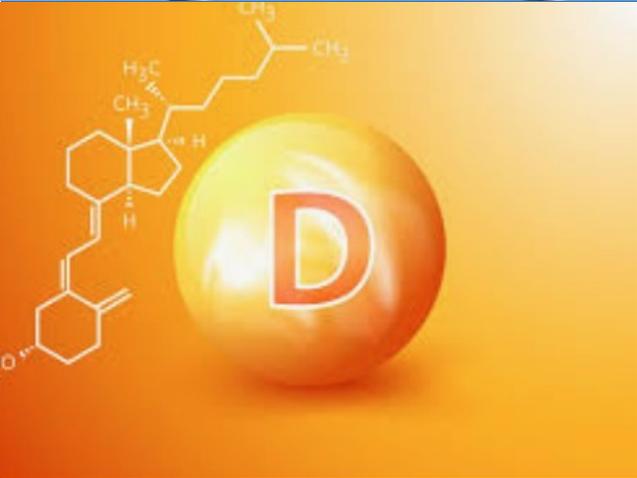
brevi e frequenti esposizioni possono massimizzare la produzione riducendo al minimo il rischio di danno cutaneo (anche con l'impiego di creme di protezione solare)

- esposizioni equivalenti a dosi inferiori alla soglia eritemigena sul 20-30% della superficie corporea sono sufficienti per produrre una quantità significativa di vitamina D
- studi inglesi hanno stimato brevi periodi (9-13 minuti) di esposizione al sole per raggiungere livelli desiderabili di fabbisogno

---

# Vitamina D una panacea?

nascita di un blockbuster



**Tono muscolare cadute Fratture**  
**Densità min. Ossea**  
**Malattie cardiovascolari**  
**Tumori**  
**Diabete**

**Rachitismo**  
**Osteomalacia**

**Malattie autoimmuni**  
**Infezioni respiratorie**  
**Depressione e**  
**Decadimento cognitivo**  
**Fibrillazione atriale**  
**Ictus**  
**Emicrania**  
**Degenerazione maculare**  
**Gonalgia**  
**.....?**

## Effect of monthly vitamin D<sub>3</sub> supplementation in healthy adults on adverse effects of earthquakes: randomised controlled trial

Terremoto

**Conclusion:** In this trial, vitamin D supplementation did not reduce the adverse impact of earthquakes in healthy adults.



---

# Vitamina D una panacea?

Cosa si sapeva già prima dello studio VITAL

# Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis

[Prof Ian R Reid, MD](#)   • [Mark J Bolland, PhD](#) • [Andrew Grey, MD](#)

Published: October 11, 2013 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61647-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61647-5) •

**Appare inappropriata l'abitudine diffusa di usare la vit D  
per prevenire l'osteoporosi  
negli adulti sani senza fattori di rischio specifici per deficienza.**

---

---

## Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men (Review)

Avenell A, Mak JCS, O'Connell DL



**Vit D da sola, 11RCT 27.693 partecipanti :  
improbabile efficacia sulle fratture**



**Vit D + Calcio, 9 RCT 49.853 partecipanti :  
Anziani non a rischio , -1 frattura /1000 in un anno  
Anziani a rischio, - 9 fratture / 1000 in un anno**

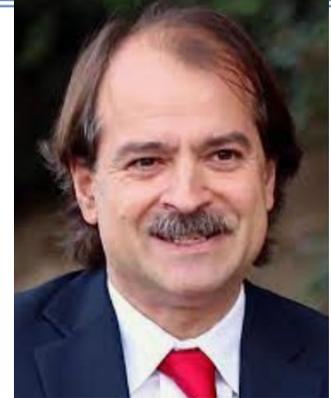
BMJ 2014;348:g2035 doi: 10.1136/bmj.g2035 (Published 1 April 2014)

## Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials

 OPEN ACCESS

Evropi Theodoratou *research fellow*<sup>1</sup>, Ioanna Tzoulaki *lecturer*<sup>2,3</sup>, Lina Zgaga *associate professor*<sup>4</sup>, John P A Ioannidis *professor*<sup>5,6</sup>

107 revisioni sistematiche. 74 metanalisi di studi osservazionali. 87 metanalisi di RCT



J. Ioannidis

Despite a few hundred systematic reviews and meta-analyses,  
highly convincing evidence of

**a clear role of vitamin D does not exist for any outcome...**

---

# Vitamina D una panacea?

Studi osservazionali  
Fattori di confondimento

# La “lezione” del $\beta$ -carotene

## Beta-carotene and cardiovascular mortality

Bene negli  
osservazionali

Male negli  
sperimentali

### Cohorts

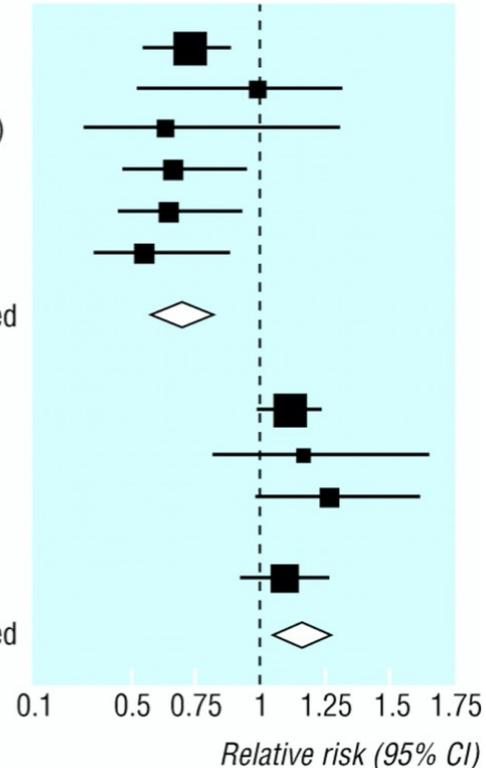
Male health workers (United States)  
Male social insurance workers (Finland)  
Female social insurance workers (Finland)  
Male chemical workers (Switzerland)  
Hyperlipidaemic men (United States)  
Nursing home residents (United States)

Cohorts combined

### Trials

Male smokers (Finland)  
Patients with skin cancer (United States)  
Former smokers, asbestos workers  
(United States)  
Male physicians (United States)

Trials combined



# Lo studio WHI

## Il trattamento ormonale sostitutivo NON PREVIENE la malattia coronarica

### Estrogeni e progestinici

Contrariamente ai risultati degli studi osservazionali, lo studio WHI ha evidenziato che il trattamento con estro-progestinici **non previene la malattia coronarica (esito clinico principale)**.<sup>15</sup>

La mortalità totale e l'incidenza di carcinoma endometriale e ovarico non risultano modificate.

Se si trattano **1.000 donne** con estro-progestinici **per un anno**, si avranno mediamente (rispetto alle donne trattate con placebo):

Esito	Rischi (casi in più)	Benefici (casi in meno)	Aumentano/ diminuiscono
trombosi venosa profonda (TVP) e/o embolia polmonare (EP) <sup>16</sup>	1,8		da subito
ictus <sup>17</sup>	0,7		dopo 1 anno
colecistopatie e/o colecistectomia <sup>18</sup>	2,0		dopo 1 anno
demenza <sup>19</sup>	2,3		dopo 2 anni
carcinoma mammario invasivo <sup>20</sup>	0,8		dopo 4 anni
fratture in generale <sup>21</sup>		4,7	da subito
frattura d'anca <sup>21</sup>		0,5	da subito
carcinoma colo-rettale <sup>22</sup>		0,6	dopo 3 anni

### Estrogeni da soli

Anche il trattamento con soli EC **non previene la malattia coronarica** nelle donne isterectomizzate. Tuttavia non risultano modificati i rischi di demenza,<sup>23</sup> carcinoma mammario, carcinoma colo-rettale e mortalità totale.<sup>13</sup> In sintesi, se si trattano **1.000 donne** con estrogeni **per un anno**, si avranno mediamente (rispetto alle donne trattate con placebo):

Esito	Rischi (casi in più)	Benefici (casi in meno)	Aumentano/ diminuiscono
ictus <sup>13</sup>	1,2		da subito
colecistopatie e/o colecistectomia <sup>17</sup>	3,1		dopo 1 anno
trombosi venosa profonda (TVP) e/o embolia polmonare (EP) <sup>13</sup>	0,7		non specificato
fratture in generale <sup>13</sup>		5,6	da subito
frattura d'anca <sup>13</sup>		0,6	da subito

**Per molti anni la vit. D è stata percepita come una pozione magica, una terapia per ogni affezione cronica, tumori, malattie cardiovascolari diabete, fratture ossee, declino cognitivo, depressione e altro.**

**Molto di queste conclusioni sono derivate da studi osservazioni che hanno correlato i livelli di vitD con un livello di rischio inferiore**



Dr Meryl LeBoff  
studio VITAL

# Vit D. STUDI OSSERVAZIONALI e fattori di confondimento

## STANDARDIZZAZIONE

Variabilità  $\pm 20\%$  dosaggi ematici  
Un solo prelievo  
Variabilità stagionale

**Gli studi negativi hanno meno probabilità di essere pubblicati.**

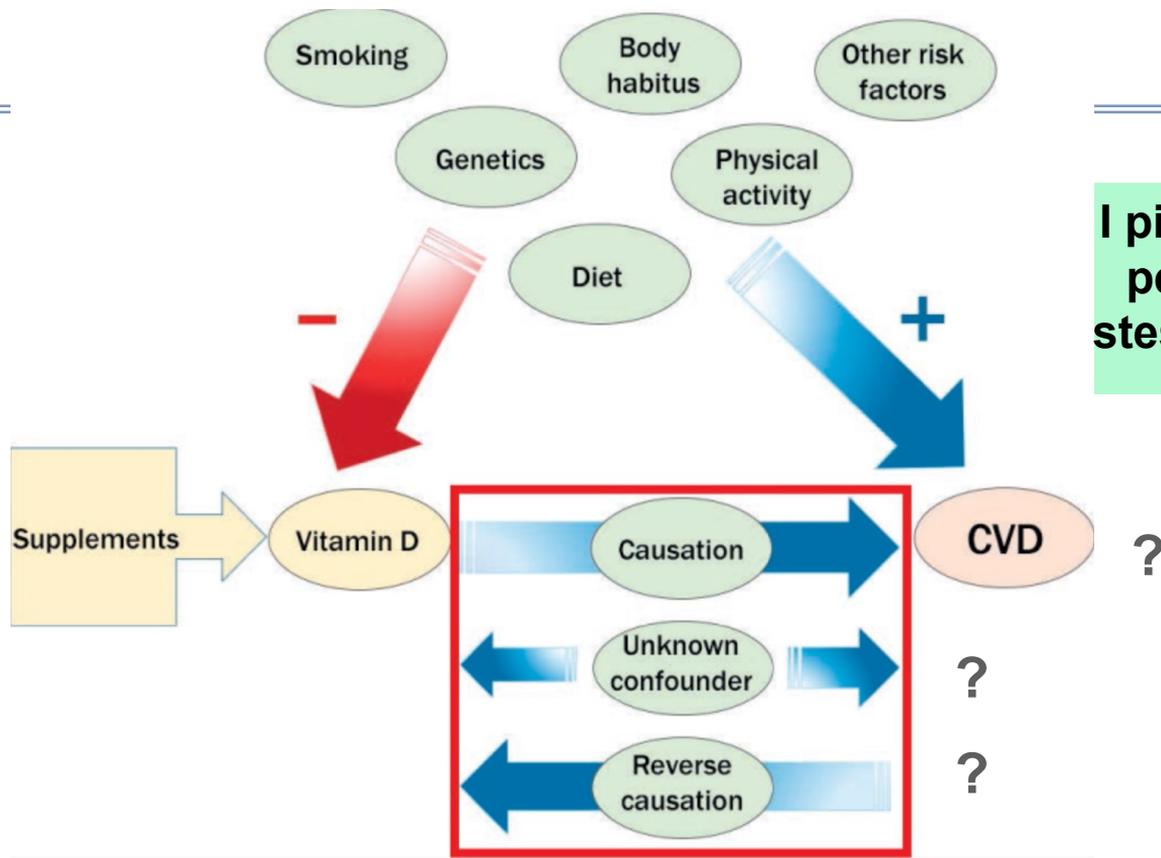
**Quand'anche pubblicati gli studi negativi sono meno citati anche nei media, distorcendo così la realtà**

**Chi soffre di dolore cronico o non sta bene tende a esporsi meno alla luce solare per inattività.**

**Gli stati flogistici causano bassi livelli di vit D, non il contrario**

**Molti fattori di rischio correlano sia con malattie che con bassi livelli di vit D**

# Vit D. STUDI OSSERVAZIONALI e fattori di confondimento



I più comuni fattori di rischio per malattie CV lo sono gli stessi per bassi livelli di Vit D

---

Tre esempi  
di studi osservazionali  
e  
fattori di confondimento

- in uno studio americano sui livelli di 25(OH)D e cardiovascular disease (CVD) basato sui dati NHANES
  - è stata definita ipovitaminosi un livello di 25(OH)D < 30 ng/mL
  - i pazienti che svolgevano attività fisica nel tempo libero presentavano livelli di 25(OH)D significativamente superiori agli altri
  - maggiore proporzione di “ipovitaminosi D” tra i soggetti con malattia coronarica e scompenso cardiaco
    - con conseguente limitazione dell’attività fisica

## La carenza di vit. D aumenta il rischio di aggravare il COVID-19 ?

PLOS ONE

Settembre 2020

### Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection

Zhila Maghbooli, Mohammad Ali Sahraian , Mehdi Ebrahimi, Marzieh Pazoki, Samira Kafan, Hedieh Moradi Tabriz, Azar Hadadi, Mahnaz Montazeri, Mehrad Nasiri, Arash Shirvani, Michael F. Holick 



***It is recommended that improving vitamin D status in the general population and in particular hospitalized patients has a potential benefit in reducing the severity of morbidities and mortality associated with acquiring COVID-19***

## La carenza di vit. D aumenta il rischio di aggravare il COVID-19 ?

PLOS ONE

Settembre 2020

### Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection

Zhila Maghbooli, Mohammad Ali Sahraian , Mehdi Ebrahimi, Marzieh Pazoki, Samira Kafan, Hedieh Moradi Tabriz, Azar Hadadi, Mahnaz Montazeri, Mehrad Nasiri, Arash Shirvani, Michael F. Holick 

Ottobre 2020

PLOS ONE

### Expression of Concern

- Campione insufficiente
- Analisi statistica non sufficientemente robusta
- **La carenza di vit D può essere correlata a comorbidità facilitanti l'infezione da COVID19**
- La correlazione fra carenza vit D ed esiti avversi in soggetti con COVID19 non è supportata dai dati
- Solo 1/3 dei partecipanti ha un test molecolare che confermi l'infezione da COVID19.
- Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi, mentre MFH ha avuto legami finanziari con produttori di vit D, consulenze, grant, ed è autore di testi e app. sull'uso vit D...

## Vitamin D supplementation and incident dementia: Effects of sex, *APOE*, and baseline cognitive status

- in uno studio sull'associazione tra assunzione/integrazione di vitamina D e incidenza di demenza, si può notare un bias (selection bias) nella coorte reclutata
  - per una maggiore prevalenza di persone con alto stato socioeconomico (SES) (*highly educated White participants*), che manifestano una maggiore probabilità
    - di accedere all'uso di integratori
    - di adottare stili di vita sani
  - bassi livelli di educazione sono più frequentemente associati al rischio di demenza

## Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials

[Prof Philippe Autier, MD](#)   • [Prof Patrick Mullie, PhD](#) • [Alina Macacu, PhD](#) • [Miruna Dragomir, MSc](#) •

The discrepancy between observational and intervention studies suggest that **low vitamin D status is a marker of ill health, rather than its cause.**



# I trial clinici

le nuove e recenti evidenze  
emerse in letteratura



Then Came the Randomized Clinical Trials ...





# VITamin D and OmegA-3 TriaL

**VITAL**



# VITAL



Studio clinico randomizzato controllato (vs placebo), in doppio cieco

Oltre **25000 partecipanti**

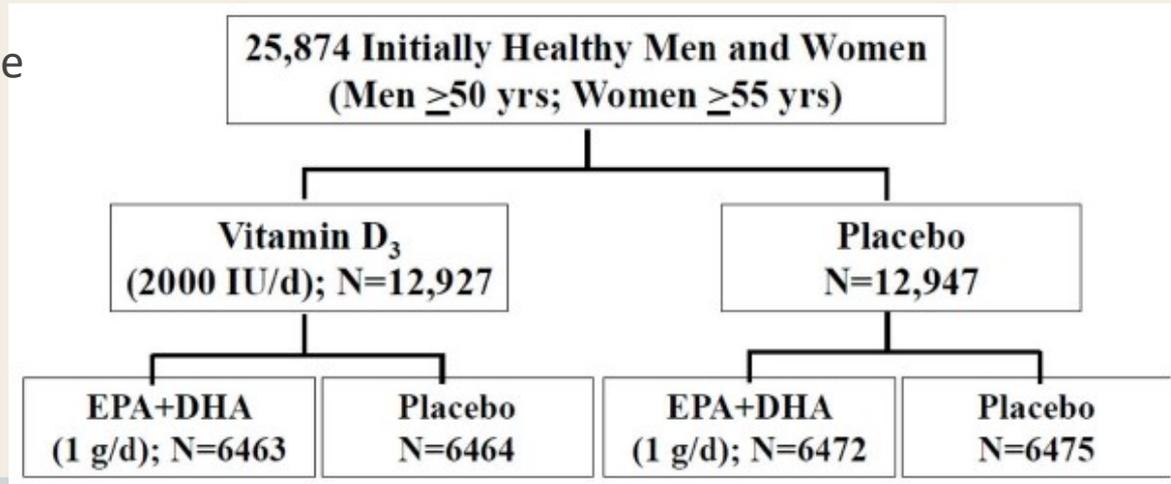
- Uomini di età  $\geq 50$  e donne di età  $\geq 55$ 
  - Con sovracampionamento per persone di etnia afroamericana
- Liberi da cancro e malattie cardiovascolari all'inizio dello studio

Periodo di osservazione medio = 5 anni

# Disegno di studio

Con un **disegno fattoriale 2x2** i soggetti sono stati **randomizzati** (indipendentemente) a:

- Vitamina D3 (coleciferolo) 2000 UI/die
- Omega 3 (EPA+DHA) 1 g/die
- Placebo



*EPA: eicosapentaenoic acid*  
*DHA: docosahexaenoic acid*



# Disegno di studio

Prelievo di un **campione di sangue al baseline su oltre 16000 partecipanti**

- Valutazione della modificazione di effetto dei livelli baseline di 25(OH)D e EPA+DHA

Prelievo di un **campione di sangue al follow up su un campione di 6000 individui (dopo 1 e 5 anni)**

- Valutazione della compliance

# sponsors



**National Cancer  
Institute**



**National Heart,  
Lung and Blood  
Institute**



**Office of Dietary  
Supplements**



**National Institute of Neurologic  
Disorders and Stroke**



**National Center for Complementary  
and Alternative Medicine**



# obiettivi



## principale

1. Riduzione del rischio di cancro invasivo
2. Riduzione del rischio di maggiori eventi cardiovascolari
  1. Infarto, stroke, mortalità cardiovascolare



## secondario

1. Riduzione del rischio di cancro a colonretto mammella e prostata
2. Riduzione del rischio di mortalità per cancro
3. Riduzione del rischio di eventi cardiovascolari inclusa la rivascolarizzazione coronarica

# studi ancillari

⋮ ⋮ ⋮ ⋮ ⋮ ⋮

diabete, ipertensione, declino cognitivo, patologie autoimmuni, disabilità fisica e cadute, salute ossea e fratture, anemia, degenerazione maculare, sindrome dell'occhio secco, infezioni, asma, depressione, patologie renali diabete-correlate, funzionalità renale in soggetti ipertesi, fibrillazione atriale

# principali risultati

	esito	H.R.	CI 95%
<u>Riduzione del rischio di cancro invasivo (incidenza)</u>	non raggiunto	0.96	0,88-1,96
Riduzione del rischio di cancro colonretto	non raggiunto	1.09	0,73-1,62
Riduzione del rischio di cancro mammella	non raggiunto	1.02	0,79-1,31
Riduzione del rischio di cancro prostata	non raggiunto	0.88	0,72-1,07
<u>Riduzione del rischio di maggiori eventi cardiovascolari</u>	non raggiunto	0.97	0,85-1,12
Riduzione del rischio di eventi cardiovascolari inclusa la rivascolarizzazione coronarica	non raggiunto	0.96	0,86-1,08

H.R. hazard ratio

# riduzione del rischio di mortalità per cancro

...

...

**Le stime evidenziano una indicazione  
promettente nella riduzione della mortalità  
totale per cancro**

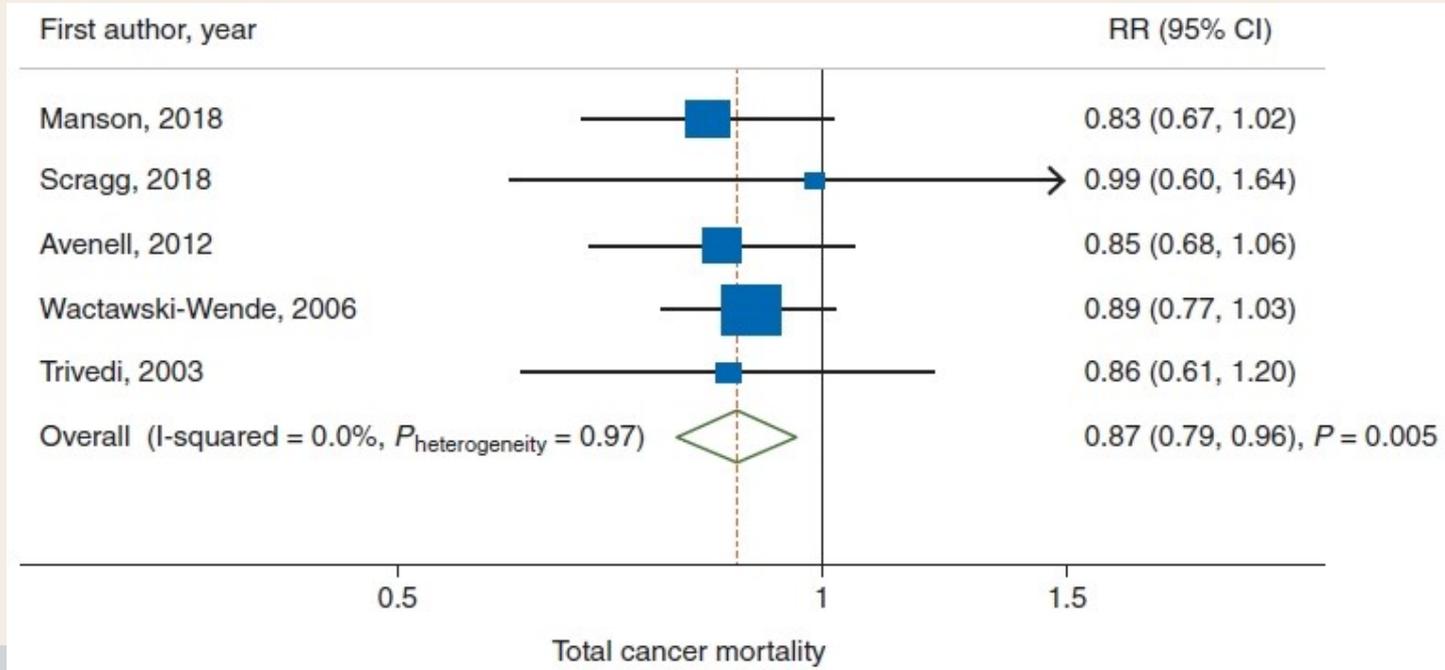
in analisi che tengano conto della latenza  
escludendo il primo o i primi 2 anni

...

**Alcuni altri trial (precedenti a VITAL) sono  
stati suggestivi per un beneficio sulla  
mortalità per cancro**



# rischio di mortalità per cancro: una metanalisi





## principali studi ancillari

- riduzione del **rischio di ricovero per insufficienza cardiaca**: negativo
- riduzione del **rischio di fragilità in anziani che vivono in comunità**: negativo
- riduzione del **rischio di depressione in adulti (> 50 anni)**: negativo
- riduzione della **frequenza e della gravità degli attacchi di emicrania**: negativo
- miglioramento della **densità minerale ossea** (bone mineral density BMD):  
negativo
- riduzione del rischio di **degenerazione maculare senile** (Age-Related Macular Degeneration): negativo





# 25-Hydroxyvitamin D Threshold for the Effects of Vitamin D Supplements on Bone Density



# Aberdeen trial

# Aberdeen trial

Studio clinico randomizzato controllato  
(vs placebo), in doppio cieco

305 donne di età 60-70  
periodo di osservazione 1 anno

somministrazione di vitamina D<sub>3</sub>  
400 UI/die o 1000 UI/die vs  
placebo

La concentrazione sierica 25(OH)D di  
30nmol/L rappresenta la soglia degli effetti  
favorevoli sulla densità minerale ossea (BMD)

oltre tale livello non si osservano  
significative modificazioni

**30 nmol/L=12 ng/mL**



# Meta-analysis



**Vitamin D Supplementation  
and Cardiovascular Disease  
Risks**



# Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks

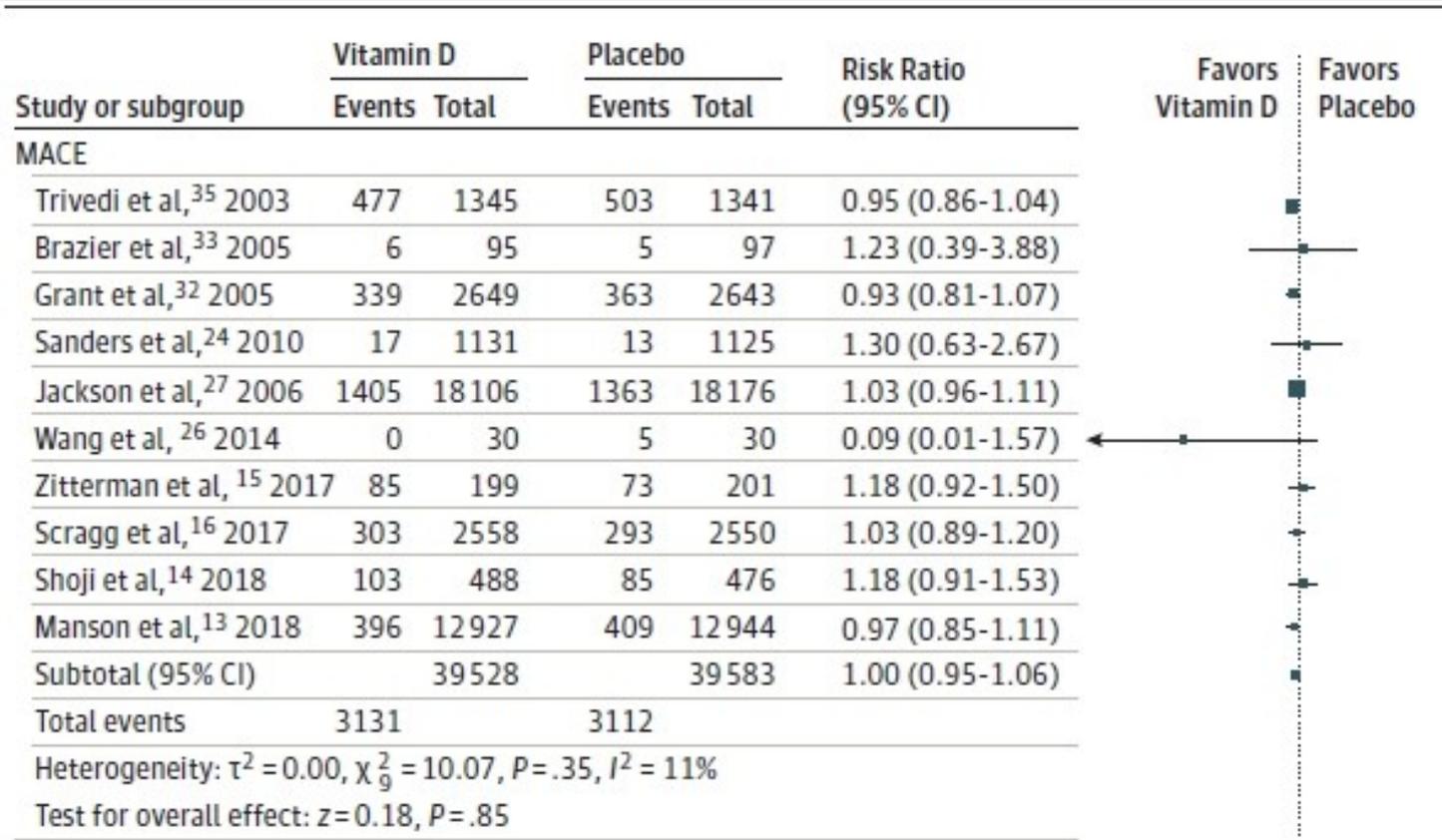
21 studi clinici randomizzati controllati

**83291 partecipanti**

- 41669 con somministrazione di vitamina D
- 41622 con somministrazione di placebo
- età media 65.8 anni
- 74.4% donne

range periodo di osservazione = 1 – 12 anni

## Primary End Point: MACE (major adverse cardiovascular event)





# Cochrane Reviews



## Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men

- la somministrazione di **vitamina D**, somministrata in differenti formulazioni e dosi, non ha evidenziato alcun beneficio nella prevenzione delle fratture dell'anca, e nella prevenzione di ogni tipo di frattura
- si sono osservati *risultati "promettenti"* di una modesta riduzione del rischio di frattura con la somministrazione di **vitamina D + calcio**
  - 1 frattura d'anca risparmiata per 1000 persone per anno in popolazione a basso rischio, 9 in popolazione ad alto rischio
  - 1 nuova frattura (ogni tipo) risparmiata per 1000 persone per anno in popolazione a basso rischio, 4 in popolazione ad alto rischio



# Vitamin D for the management of asthma

- la somministrazione di vitamina D non ha evidenziato alcuna protezione da riacutizzazione dell'asma
- la somministrazione di vitamina D non ha evidenziato di migliorare il controllo dell'asma



---

# Vitamina D una panacea?

Trend di prescrizioni e di spesa

# Negli USA 10 milioni di test/anno, 5° test di laboratorio più richiesto.

**Top Five:** i cinque atti medici definiti dall'Univ. del Michigan di più 'scarso valore' e che comportano negli USA una spesa annua di 25 miliardi di \$

## Low Value Care



Vitamin D  
screening tests

Diagnostic tests  
before low-risk  
surgery



PSA screening  
for men 70  
and older

Branded drugs  
when identical  
generics are  
available



Low-back pain  
imaging within 6  
weeks of onset



---

**Dal 2003 la vit D appare tra i 20 farmaci più prescritti.**

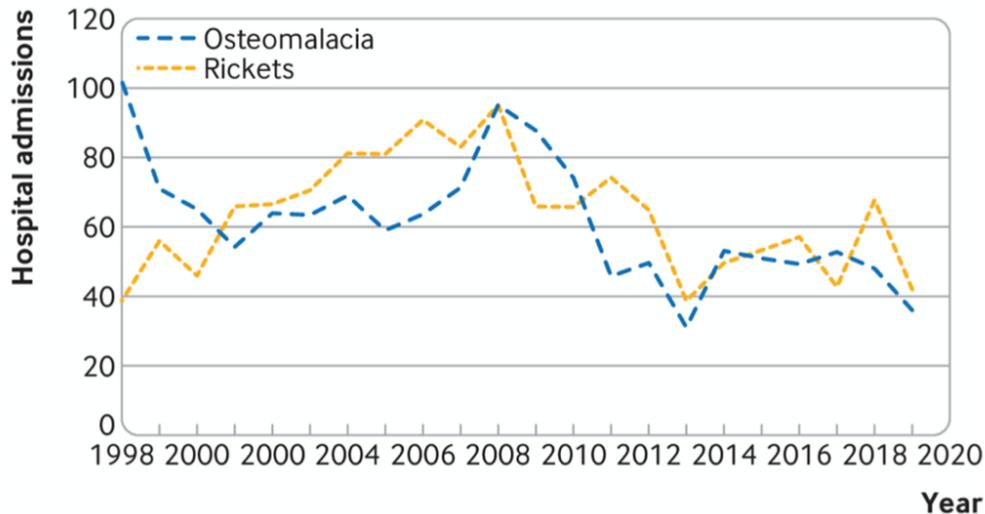
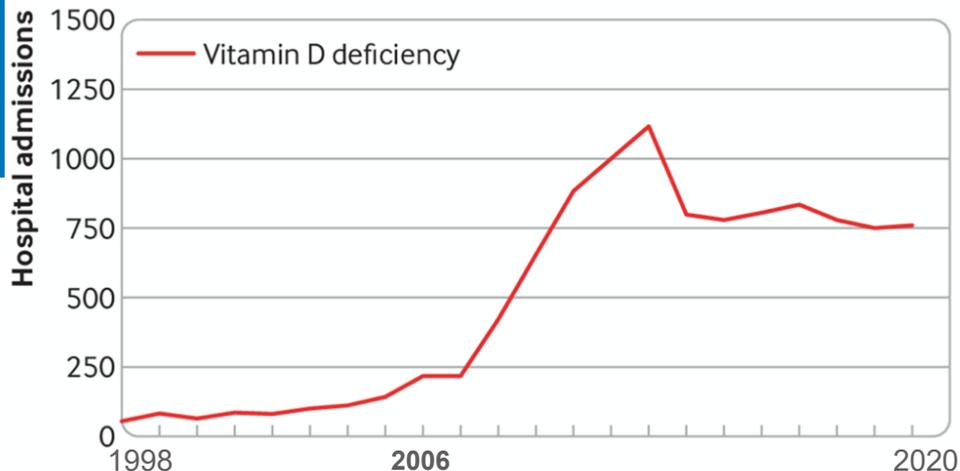
**Dal 2001 le prescrizioni sono aumentate da 2 a 27 milioni £,  
i costi relativi sono passati da 13 a 111 milioni £/anno.\***

**I dosaggi ematici sono decuplicati,  
con costi saliti da 1 a 17 milioni £/anno**

\* indipendentemente dal consumo di farmaci anti osteoporosi

**Dal 2006 sono nettamente aumentate le diagnosi ospedaliere di **deficienza di vit D****

**Dal 2006 la percentuale di ricoveri per **rachitismo** e **osteomalacia** è rimasta costante o in lieve diminuzione.**



## Nel 2012 la vit D era al 63° posto tra i principi attivi a maggior spesa, è passata al 6° posto nel 2016

**Tabella 2.8** Primi trenta principi attivi per spesa convenzionata di classe A-SSN: confronto 2017-2016

ATC	Principio attivo	Spesa (milioni)	%*	Spesa lorda pro capite	Rango 2017	Rango 2016
A	pantoprazolo	277,9	2,7	4,59	1	1
C	rosuvastatina	244,8	2,3	4,04	2	2
C	atorvastatina	234,5	2,3	3,87	3	3
A	colecalfiferolo	233,9	2,2	3,86	4	6
C	ezetimibe/simvastatina	186,8	1,8	3,08	5	8
A	lansoprazolo	180,4	1,7	2,98	6	4
J	amoxicillina/acido clavulanico	173,7	1,7	2,87	7	7
A	omeprazolo	163,5	1,6	2,70	8	9
R	salmeterolo/fluticasone	161,3	1,5	2,66	9	5
A	esomeprazolo	149,2	1,4	2,46	10	11

**“Per la vit D il SSN ha speso nel 2017 280 milioni € , una cifra enorme con cui avremmo potuto costruire, solo con i risparmi di un anno e per un solo farmaco, un grande ospedale moderno.”**

Da un'intervista a S. Garattini del 23 mag 2019



La DDD\*/1000 ab/die è stata pari a 140 contro un valore di 19,5 per tutti gli altri farmaci per l'osteoporosi.

**Tabella 3.16.** Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2021-2020

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%*	Rango 2021	Rango 2020	Costo medio DDD	Δ % 21-20
A	colecalfiferolo	140,0	12,4	1	1	0,08	1,6
C	ramipril	62,4	5,5	2	2	0,09	1,0
C	atorvastatina	50,2	4,4	3	3	0,25	0,1
B	acido acetilsalicilico	45,0	4,0	4	4	0,07	-0,4
C	amlodipina	28,1	2,5	5	5	0,16	-0,4
A	pantoprazolo	27,5	2,4	6	6	0,44	-4,6
C	furosemide	24,1	2,1	7	7	0,08	0,4
A	metformina	23,0	2,0	8	8	0,19	1,3
H	levotiroxina	21,6	1,9	9	9	0,15	7,0
A	omeprazolo	17,6	1,6	10	10	0,35	-3,6
C	nebivololo	16,5	1,5	11	11	0,25	-0,1
C	olmesartan	15,5	1,4	12	12	0,31	0,1
A	esomeprazolo	15,3	1,4	13	13	0,40	-5,4
C	rosuvastatina	14,9	1,3	14	15	0,26	-0,7
A	lansoprazolo	13,8	1,2	15	14	0,45	-2,5



\*secondo OMS DDD per la vit D = 800 IU

La spesa per la vit D nel 2021 è stata di 5,16€ pro capite, circa la metà di spesa di tutti i farmaci per l'osteoporosi, con un aumento del 20% rispetto al 2020.

**Tabella 3.8.1a** Farmaci per l'osteoporosi, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Vitamina D e analoghi	5,16	19,9	10,6	148,7	20,7	9,7	0,09	-0,4
Anticorpi monoclonali per l'osteoporosi	1,39	23,2	22,8	3,9	16,3	20,9	0,99	6,2
Bifosfonati da soli	1,37	0,7	-2,2	7,0	1,2	0,1	0,54	-0,2
Teriparatide	0,87	-27,3	0,1	0,2	-20,9	0,9	14,23	-7,8
Bifosfonati in associazione	0,42	-4,8	-13,3	2,0	-4,1	-7,6	0,58	-0,4
Calcio	0,10	-10,4	-2,8	0,6	-36,9	-13,2	0,47	42,5
SERM - Modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni	0,01	4,4	-5,4	0,0	3,0	-5,3	0,76	1,7
<b>Farmaci per l'osteoporosi</b>	<b>9,33</b>	<b>9,0</b>	<b>4,9</b>	<b>162,4</b>	<b>18,8</b>	<b>8,6</b>	<b>0,16</b>	<b>-8,0</b>

---

# Vitamina D

Quando testare?  
Quando supplementare?

**Tabella 2** - Dose giornaliera raccomandata (DGR) e dosi consigliate per la supplementazione di vitamina D, in base ai livelli sierici rilevati, secondo le società scientifiche e istituti internazionali

ng/mL	SIOMMS Dose terapeutica <sup>1</sup> - dose di mantenimento <sup>2</sup>	Endocrine Society ES Dose terapeutica <sup>1</sup> dose di mantenimento <sup>2</sup>	NAM-NIH DGR (IOM)	AGS DGR <sup>3</sup>	SACN-PHE DGR <sup>4</sup> (UK)	NOS Dose terapeutica <sup>5</sup> dose di mantenimento
<10	600.000 <sup>6</sup> UI -2.000 UI	400.000 UI- 1.500-2.000 UI <sup>7,8</sup>	600 UI <sup>9</sup>	4.000 UI <sup>10</sup>	-	300.000 UI -800-2.000 UI
10-20	400.000 <sup>6</sup> UI -1.000 UI	400.000 UI- 1.500-2.000 UI <sup>7,8</sup>	600 UI <sup>9</sup>	4.000 UI <sup>10</sup>	400 UI <sup>11</sup>	NP-400 UI <sup>12</sup>
20-30	100.000 <sup>6</sup> UI -800 UI	NP-1.500-2.000 UI <sup>7,13,14</sup>	600 UI <sup>9</sup>	4.000 UI <sup>10</sup>	400 UI <sup>11</sup>	NP-400 UI <sup>12</sup>
30-50	NP/800 UI <sup>15</sup>	NP-1.500-2.000 UI <sup>13,14</sup>	600 UI <sup>9</sup>	4.000 UI <sup>10</sup>	400 UI <sup>11</sup>	NP-400 UI <sup>12</sup>
50-100	-	NP-1.500-2.000 UI <sup>13,14</sup>	-	-	-	-
>100	-	-	-	-	-	-



AGS (American Geriatrics Society), USA; ES (Endocrine Society), USA; NAM (National Academy of Medicine (precedentemente denominata "Institute of Medicine", IOM), USA; NIH (National Institute of Health), USA; NOS (National Osteoporosis Society), UK; NP (Non prevista); PHE (Public Health England), UK; SACN (Scientific Advisory Committee on Nutrition), UK; SIOMMMS (Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo, delle Malattie dello Scheletro); UI (Unità Internazionali).

**5 cose da sapere sulle nuove linee guida  
sulla vitamina D messe a punto dalla SIOMMMS**

**Prof. Francesco Bertoldo**

Responsabile Struttura Funzionale Malattie del Metabolismo Scheletrico e Minerale,  
Università degli Studi di Verona



**1.** popolazione generale (sana)  
20 - 30 ng/mL valori accettabili

**2.** popolazione a rischio  
≥ 30 ng/mL fino a 50 ng/mL  
valori ottimali

**3.** *Non è necessario testare  
i livelli ematici di vit. D:*

- *Né nella popolazione generale.  
Nessuna evidenza scientifica ne attesta i vantaggi,  
anzi è possibile ne consegua supplementazione  
inappropriata.*
- *Né nella popolazione a rischio.  
Si dà per scontato che sia da supplementare,  
proprio perché a rischio*

*ECCEZIONE osteomalacia e iperparatiroidismo  
dove il dosaggio ematico\* è diagnostico .*

*\*(andrà eseguito non all'inizio ma a 3-6 mesi di  
supplementazione per verificare raggiungimento target.)*

4.

## Come supplementare

**25(OH)D (colecalfiferolo) 800-1000 IU/die  
(Non c'è una dose standard per tutti)**

**MODALITA' giornaliera - settimanale - mensile\***

**\*no dose singola > 100.000 IU**

**Per osteomalacia sintomatica o farmaci potenti anti-riassorbitivi (denosumab - ac. zoledronico) carico da 5.000 IU/die 1-2 sett. oppure 100/150.000IU una tantum**

5.

## Popolazioni speciali

- **Insufficienza Renale Cronica**

**25(OH)D (colecalfiferolo)**

- **Dialisi**

- **Iper PTH sec.**

- **Grave Insuff epatica**

- **Anticonvulsivanti, steroidi**

- **Malassorbimento**

**1,25(OH)D (calcifediolo)**

**5 cose da sapere sulle nuove linee guida sulla vitamina D messe a punto dalla SIOMMMS**

**Prof. Francesco Bertoldo**

Responsabile Struttura Funzionale Malattie del Metabolismo Scheletrico e Minerale,  
Università degli Studi di Verona



**È universalmente accettato come vit D da somministrare il 25(OH)D colecalfiferolo**

---

# Vitamina D

NOTA 96 aggiornamento feb 2023

## A. indipendentemente dalla determinazione della 25(OH)D

- persone istituzionalizzate
- 
- **persone con gravi deficit motori o allettate che vivono al proprio domicilio**
  - donne in gravidanza o in allattamento
  - persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa **non** candidate a terapia remineralizzante

## B. previa determinazione della 25(OH)D

---

---

persone con livelli sierici di 25(OH)D **<12 ng/mL** (o <30 nmol/L) e **sintomi** attribuibili a ipovitaminosi (astenia intensa, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate)

o asintomatici con rilievo occasionale di 25(OH)D **<12 ng/mL**

persone con 25(OH)D **<20 ng/mL** in terapia di lunga durata con **farmaci interferenti** col metabolismo della vitamina D

o affette da malattie che possono causare **malassorbimento** nell'adulto

- persone con 25(OH)D **<30 ng/mL** (o 75 nmol/L) con diagnosi di **iperparatiroidismo** (primario o secondario) o affette da **osteoporosi** di qualsiasi causa o osteopatie accertate **candidate a terapia remineralizzante** per le quali la correzione dell'ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all'inizio della terapia \*

*\*le terapie remineralizzanti dovrebbero essere iniziate dopo la correzione della ipovitaminosi D*

---

Grazie della vostra attenzione