- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.201 Mon, 14 Jul 2025, 21:14:44

Mariarosanna De Fina, Antonio Consiglio, Rossella Centola, Valeria Sgarbi, Daniela Scala
Area SIFO Informazione Scientifica, Educazione e Informazione Sanitaria

AIFA istituisce la Nota 96: nuovi criteri di prescrivibilità della Vitamina D

BACKGROUND

La vitamina D svolge funzioni importanti per la salute delle ossa, aiutando l'organismo ad assorbire il calcio, uno dei principali costituenti del nostro scheletro, e prevenendo l'insorgenza di malattie ossee, come l'osteomalacia o l'osteoporosi.
Le azioni della vitamina D sono da attribuire al suo metabolita attivo, ossia l'1,25-diidrossicolecalciferolo [$1,25(OH)_2D_3$] o calcitriolo, che viene prodotto attraverso una serie di passaggi enzimatici a partire dal colecalciferolo o vitamina D_3.[1] La vitamina D deriva per 4/5 dall'esposizione solare: essa si deposita nel tessuto adiposo, e la quota che si libera viene immediatamente convertita nel fegato in 25(OH)D (25-idrossicolecalciferolo, o calcidiolo), le cui concentrazioni sieriche rappresentano un preciso indicatore dei depositi di vitamina.[2] La 25(OH)D viene convertita nel metabolita attivo $1,25(OH)_2D$ soprattutto nel rene, nell'ambito di un meccanismo omeostatico che coinvolge i livelli sierici di paratormone (PTH), calcio e fosforo.
Sebbene non sia stata acquisita un'adeguata standardizzazione dei metodi di dosaggio, la concentrazione sierica di 25(OH)D è ritenuta il miglior indicatore clinico della riserva di vitamina biodisponibile.
Nell'ultimo decennio vari studi osservazionali hanno documentato una relazione tra i livelli di 25(OH)D e svariati altri parametri o condizioni cliniche:
- valori di densità minerale ossea (BMD);
- propensione a cadere;
- incidenza di fratture;
- eventi cardio-vascolari;
- neoplasie (soprattutto colon, mammella e prostata);
- sindromi depressive;
- diabete;
- sclerosi multipla.

Recentemente gli esperti dell'Associazione Medici Endocrinologi (AME), sulla base dei dati di efficacia delle più recenti evidenze scientifiche, hanno messo a punto le Linee Guida per il corretto utilizzo della vitamina D in caso di ipovitaminosi accertata.
Diversi autori, attraverso meta-analisi e studi trasversali, hanno identificato il valore soglia di un adeguato stato vitaminico D con una concentrazione sierica di 25(OH)D pari a 32ng/ml.
Lo stato carenziale di vitamina D viene diagnosticato in seguito a specifica titolazione ematica della vitamina stessa, nello specifico quando essa raggiunge concentrazioni nel sangue inferiori a 10ng/ml.
Si configurano, in particolare, quattro range di concentrazioni ematiche di vitamina D, relativi ciascuno ad altrettanti distinti quadri clinici:

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.201 Mon, 14 Jul 2025, 21:14:44

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

Nel Position Statement si evidenzia come un valore inferiore a 30ng/ml possano essere dichiarati affetti da insufficienza di vitamina D (ipovitaminosi D).
Una particolare importanza rivestono il colecalciferolo e il calcifediolo nel trattamento dell'ipovitaminosi D.
Il colecalciferolo, precursore inattivo della vitamina D, viene convertito in forma attiva mediante due successivi passaggi biochimici: dapprima in sede epatica, mediante formazione del calcidiolo, e subito dopo in sede renale, ove si origina il calcitriolo, forma biologicamente attiva della vitamina D_3, che espleta i suoi effetti finalizzati in particolare all'assorbimento di calcio a livello intestinale ed al controllo del metabolismo fosfo-calcico in sede ossea. La vitamina D viene prescritta sotto forma di gocce o di flaconcini da assumere giornalmente o in assunzione monosettimanale, o ancora con cadenza mensile o bimestrale. Trova la sua indicazione principe nei soggetti affetti da osteoporosi e/o che assumono contestualmente farmaci per la cura di tale patologia.
Il calcifediolo, invece, non necessita di essere attivato a livello epatico e, a causa delle sue caratteristiche molecolari, risulta meno liposolubile. Inoltre, la sua farmacocinetica e gioca a favore di un maggiore utilizzo nei pazienti carenti di vitamina D che presentano patologie epatiche di un certo rilievo, affetti da obesità o diabesità, o da problemi di malassorbimento in sede intestinale. Viene prescritto in gocce o in capsule molli in prescrizioni giornaliere, settimanali o mensili.
Secondo le "Linee guida relative alla definizione dell'ipovitaminosi D e alle strategie di prevenzione e trattamento" elaborate dalla Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMS), il fabbisogno di vitamina D varia da 1.500 UI/die (adulti sani) a 2.300 UI/die (anziani, con basso apporto di calcio con la dieta).[1]

PREVALENZA DEL DEFICIT DI VITAMINA D IN ITALIA

Da studi policentrici internazionali, paradossalmente, è emersa una maggiore prevalenza di ipovitaminosi D nei paesi del Sud Europa (Italia, Grecia e Spagna). Dal punto di vista epidemiologico, la carenza di vitamina D è particolarmente frequente in Italia, soprattutto negli anziani e nei mesi invernali. L'86% delle donne italiane sopra i 70 anni presenta livelli ematici di 25(OH)D inferiori ai 10 ng/ml alla fine dell'inverno.[3] L'ipovitaminosi D ha un'elevata incidenza nei soggetti istituzionalizzati o con altre patologie concomitanti, sia per la scarsa esposizione solare che per squilibri dietetici.
Un recente studio volto a stabilire i valori di normalità dei marker del metabolismo minerale in soggetti giovani e sani ha dimostrato che la carenza di vitamina D interessava il 30 ed il 65% dei soggetti per cut-off di 25(OH)D <20 ng/ml o <30 ng/ml, rispettivamente. Il problema va a peggiorare nei mesi invernali anche nei giovani ed in particolare nel sesso femminile.[4]

LA NUOVA NOTA 96

La Determina AIFA 1533 del 22 Ottobre 2019 istituisce la Nota 96 (Tabella 1) relativa alla prescrizione, a carico del SSN, dei farmaci indicati per la prevenzione ed il trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto (>18 anni).[5]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.201 Mon, 14 Jul 2025, 21:14:44

I farmaci ricompresi nella nuova Nota 96 sono colecalciferolo (vitamina D_3), colecalciferolo/sali di calcio e calcifediolo, e la prescrizione di questi a carico del SSN avviene sulla base di specifiche condizioni cliniche, delineate in relazione a nuovi criteri regolatori (Tabella 2). Restano invece confermate le condizioni di rimborsabilità a carico del SSN di tali farmaci per i pazienti pediatrici, in attesa di un analogo processo di rivalutazione.
Il primo principale criterio fa riferimento alla determinazione ematica della 25(OH)D, preormone prodotto nel fegato per idrossilazione del colecalciferolo e convertito nei reni dall'enzima 25-idrossivitamina D_3 1-α-idrossilasi in calcitriolo. È oramai da tempo appurato dalla comunità scientifica che il dosaggio dei valori di calcidiolo ematico rappresenta il metodo più efficace, nonché il più sensibile, per valutare i livelli di vitamina D nell'organismo.[6]
Il dosaggio della 25(OH)D circolante è il parametro unanimemente riconosciuto come indicatore affidabile dello status vitaminico. Premesso che la determinazione dei livelli di 25(OH)D non deve essere intesa come procedura di screening, né è indicata obbligatoriamente in tutte le possibili categorie di rischio, essa risulta indispensabile, secondo le direttive della Nota 96, in relazione alle seguenti casistiche di pazienti:

- persone con livelli sierici di 25(OH)D < 20 ng/mL e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia, mialgie, dolori diffusi o localizzati di lunga durata, frequenti cadute immotivate);
- persone con diagnosi di iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D (PTH elevato con livelli di calcio ematico normali o bassi);
- sintomi di osteomalacia come dolenzia in sedi ossee o dolore (anche pulsante) lombosacrale, pelvico o agli arti inferiori; senso di impedimento fisico; dolori o debolezza muscolare (anche di grado elevato) soprattutto ai quadricipiti ed ai glutei con difficoltà ad alzarsi da seduto o andatura ondeggiante;
- persone affette da osteoporosi di qualsiasi causa od osteopatie accertate candidate a terapia remineralizzante (es. malattia di Paget), 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);
- persone sottoposte ad una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D (antiepilettici, glucocorticoidi, anti-retrovirali, anti-micotici, colestiramina, orlistat);
- malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto.

La Nota 96 individua altresì tre categorie di pazienti adulti per le quali la rimborsabilità dei suddetti farmaci, impiegati per la prevenzione e il trattamento degli stati carenziali di vitamina D, è prevista indipendentemente dalla determinazione dei livelli di 25(OH) vitamina D, ovvero:

- persone istituzionalizzate;
- donne in gravidanza o in allattamento;
- persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa o osteopatie accertate non candidate a terapia remineralizzante (cfr. Nota 79).

La società scientifica, specialmente grazie ai risultati di uno studio condotto nel 2011 dalla Commissione dell'Istituto di Medicina Statunitense,[7] è unanime nel ritenere il valore di 25(OH)D pari a 20 ng/ml (50 nmol/l) come limite oltre il quale viene garantito un adeguato assorbimento intestinale di calcio e il controllo dei livelli di paratormone nella quasi totalità della popolazione: al di sotto di questo valore risulterebbe quindi opportuno intervenire mediante una supplementazione. El Hajj Fuleihan e collaboratori hanno inoltre identificato un intervallo ideale ("*desiderable range*") di valori di 25(OH)D, sia dal punto di vista dell'efficacia che

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.201 Mon, 14 Jul 2025, 21:14:44

della sicurezza, compreso tra 20 ng/mL (oltre i quali vi è garanzia di efficacia) e 40 ng/mL (al di sotto dei quali non si presentano rischi aggiuntivi).[8]
Per quanto riguarda invece le raccomandazioni circa l'esecuzione del dosaggio di 25(OH) vitamina D, si può riconoscere un *fil rouge* nell'oramai comprovata inappropriatezza dello screening esteso in generale all'intera popolazione.[9,10]

EVIDENZE SCIENTIFICHE

I risultati di molteplici studi osservazionali hanno dimostrato la correlazione tra insufficienza di vitamina D ed insorgenza di un'ampia varietà di conseguenze cliniche invalidanti come ad esempio fratture, cardiopatie di natura ischemica, malattie cerebro-vascolari e tumori. Sebbene ancora oggi sussistano dibattiti e controversie in campo medico in relazione all'appropriatezza di un'adeguata integrazione di vitamina D nel caso di specifici quadri clinici (es. cardiopatie, neoplasie, malattie degenerative, metaboliche, respiratorie etc.), svariate evidenze scientifiche fanno emergere peggiori condizioni di salute in soggetti per i quali risulta un basso apporto di vitamina D.
Questo dato ha portato alla valutazione, mediante opportuni studi sperimentali, dell'efficacia della supplementazione con vitamina D nella riduzione del rischio di insorgenza di diverse patologie, soprattutto extrascheletriche. I risultati di trial clinici randomizzati (RCT) ad elevata numerosità non hanno confermato tali ipotesi, e hanno delineato in oncologia e cardiologia aree di documentata inefficacia della supplementazione con vitamina D (Tabella 3).[11,12]
I primi studi condotti sulla vitamina D illustrano in modo decisivo l'efficacia della vitamina D nella prevenzione e nel trattamento di rachitismo ed osteomalacia. Studi più recenti, e le meta-analisi che li includono, depongono a favore di una modesta riduzione del rischio di frattura con somministrazione di dosi di vitamina D3 > 800 UI/die (specialmente se in associazione ad un apporto di calcio >1,2 g/die). Tra i vari studi inclusi nelle meta-analisi, il peso maggiore spetta a quelli condotti su soggetti ospiti di strutture protette, mentre considerando solo popolazioni non istituzionalizzate, viventi in autonomia, la riduzione di rischio legata alla somministrazione di vitamina D risulta non significativa.[13,14]
Per quanto riguarda l'Italia, negli ultimi 20 anni sono stati condotti numerosi studi sullo *status* della vitamina D in popolazioni che abbracciano fasce di età e condizioni di vita diverse. Isaia e collaboratori[11] riportano livelli circolanti di 25(OH)D inferiori a 12 ng/mL (30 nmol/L) nel 76% delle donne italiane di età superiore ai 70 anni, alla fine dell'inverno. Nei soggetti istituzionalizzati o con patologie di base, la percentuale di soggetti con ipovitaminosi D risultava ancora maggiore. Inoltre, in 608 donne giovani e sane, il 30% si è rivelato carente di vitamina D (cut-off del siero 25(OH) <20 ng/mL, 50 nmol/L), ed anche nei soggetti più giovani sono stati rilevati livelli più bassi nelle donne e nella stagione invernale.[15]
Molte donne in gravidanza sono a rischio di insufficienza di vitamina D: questa condizione è associata ad un aumento delle complicanze legate proprio allo stato gravidico, e principalmente alla pre-eclampsia ed al parto cesareo. Viene segnalata la correlazione tra il deficit materno di vitamina D (<20 ng/mL, <50 nmol/L) e il diabete gestazionale, il parto prematuro e l'asma pediatrico: di conseguenza, queste complicanze appaiono meno frequenti nelle donne in gravidanza i cui livelli di 25(OH)D sono superiori a 40 ng/mL (100 nmol/L). La supplementazione di vitamina D in gravidanza è sicura fino a 4000 UI/giorno.[16]
Una revisione sistematica di RCT ha dimostrato che l'integrazione prenatale di vitamina D è associata ad un aumento del peso medio alla nascita, alla riduzione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.201 Mon, 14 Jul 2025, 21:14:44

del rischio di parti prematuri, alla riduzione del rischio di respiro sibilante nel neonato e all'aumento della lunghezza del bambino a un anno di età, senza alcun effetto sulla nascita pretermine. L'integrazione dovrebbe essere personalizzata in base alla risposta variabile al trattamento, dovuta al diverso peso corporeo e all'esposizione solare.[17]

L'obesità e la carenza di vitamina D rappresentano un importante problema di salute in tutto il mondo, almeno nei paesi occidentali. Una revisione sistematica e meta-analisi condotta su 34 studi cross-selectional ha dimostrato una correlazione debole e negativa tra i livelli sierici di 25(OH)D e l'indice di massa corporea (IMC) in adulti sani di entrambi i sessi nei paesi in via di sviluppo.[18] La forza della meta-analisi, tuttavia, era bassa a causa dell'elevata eterogeneità degli studi.

Infine, uno studio randomizzato su soggetti obesi ha dimostrato che i livelli sierici di 25(OH)D in risposta alla supplementazione di vitamina D_3 sono direttamente correlati alla dose somministrata e alle dimensioni del corpo: risultavano necessari almeno circa 2,5 UI/kg per ogni incremento di unità ematica (ng/mL) di 25(OH).[19]

È dimostrata pertanto una debole correlazione inversa tra vitamina D sierica e IMC: i pazienti obesi (IMC> 30 kg/m^2) potrebbero richiedere dosi 2-3 volte maggiori della vitamina in questione sia per il trattamento che per la prevenzione dello stato carenziale o della sua insufficienza. A causa del suo profilo farmacocinetico, il calcifediolo potrebbe rappresentare un'opzione alternativa al colecalciferolo.[20]

Tabella 1 - NOTA AIFA 96

Farmaci inclusi nella Nota AIFA: - colecalciferolo - colecalciferolo/Sali di calcio - calcifediolo	La prescrizione a carico del SSN dei farmaci con indicazione **"prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D"** nell'adulto (>18 anni) è limitata alle seguenti condizioni: Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D nei seguenti scenari clinici: • indipendentemente dalla determinazione della 25(OH) D · persone istituzionalizzate - donne in gravidanza o in allattamento - persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa o osteopatie accertate non candidate a terapia remineralizzante (vedi nota 79) • previa determinazione della 25(OH) D (vedi algoritmo allegato) - persone con livelli sierici di 25OHD < 20 ng/mL e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate) - persone con diagnosi di iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D - persone 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* - una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D - malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto * Le terapie remineralizzanti dovrebbero essere iniziate dopo la correzione della ipovitaminosi D.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.201 Mon, 14 Jul 2025, 21:14:44

Tabella 2 - Lista dei principi attivi afferenti alla classe farmacologica "Vitamina D ed analoghi prescrivibili con NOTA 96" con relative indicazioni terapeutiche, classe di rimborsabilità/modalità prescrittiva ed alcune annotazioni esplicative di carattere clinico/pratico.[5]

Principio attivo, ATC	Indicazione terapeutica	Classe di rimborsabilità/ regime di prescrizione	ANNOTAZIONI
COLECALCIFEROLO ATC A11CC05	Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D.	A/RR/Nota 96 per la prescrizione nell'adulto	È l'indicazione in assoluto più ampia. Presenta il maggior numero di forme farmaceutiche disponibili. È, inoltre, la molecola più studiata.
CALCIFEDIOLO ATC A11CC06	**Gocce BAMBINI:** ipocalcemia del neonato, prematuro o immaturo, rachitismo carenziale con ipocalcemia, rachitismo vitaminoresistente, osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata, ipocalcemie da corticoterapia; da ipopararitoidismo idiopatico, da anticonvulsivanti. ADULTI: osteomalacia nutrizionale da carenza o malassorbimento, osteomalacia da anticonvulsivanti, osteoporosi con componente osteomalacica, osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata, ipocalcemia da affezioni epatiche, ipoparatiroidismo idiopatico o postoperatorio, spasmofilia da carenza di vitamina D, osteoporosi post-menopausale. **Capsule** Trattamento della carenza di vitamina D nei casi in cui risulti necessaria la somministrazione iniziale di dosi elevate o in cui sia preferibile una somministrazione dilazionata nel tempo, come nelle seguenti situazioni: come coadiuvante nel trattamento dell'osteoporosi; nei pazienti affetti da sindrome da malassorbimento; osteodistrofia renale; patologie ossee indotte dal trattamento con corticosteroidi.	A/RR/ Nota 96 per la prescrizione nell'adulto limitatamente alla formulazione in capsule	Il derivato idrossilato in posizione 25 è la molecola attualmente dosata dai test di laboratorio, ritenuta espressione più attendibile dello status vitaminico. In base a studi di farmacocinetica normalizza più rapidamente i livelli di Vitamina D e risulta efficace anche in condizioni di malassorbimento. La prima formulazione commercializzata è quella in gocce (1981), mentre la formulazione in capsule molli è disponibile a partire dal 2018. Questa consente dosi più elevate per somministrazione ad intervalli più ampi, inoltre possiede indicazione terapeutica per il trattamento della carenza di vitamina D, che invece la formulazione in gocce non possiede. La letteratura sull'efficacia antifrattura tiva è carente.
COLECALCIFEROLO/SALI DI CALCIO ATC A12AX	Trattamento degli stati di carenza concomitante di vitamina D e calcio in soggetti anziani. Supplemento di vitamina D e calcio come aggiunta a terapie specifiche per il trattamento dell'osteoporosi in soggetti a rischio di carenza concomitante di vitamina D e calcio.	A/RR/ Nota 96 per la prescrizione nell'adulto	La prescrizione dovrebbe avvenire previa valutazione da parte del clinico del reale intake di calcio con la dieta.

Tabella 3 - Sintesi delle evidenze scientifiche dei più recenti studi sull'utilizzo della vitamina D come supplemento in differenti patologie[5]

Indicazioni muscolo-scheletriche: funzione muscolare, cadute, densità minerale ossea e fratture	Le persone con livelli compresi tra 20 e 30 ng/mL non dovrebbero essere trattate a meno di condizioni particolari: - iperparatiroidismo - in associazione a terapie remineralizzanti.
Area cardiovascolare	La somministrazione di vitamina D per la prevenzione cardiovascolare e cerebrovascolare va considerata inappropriata.
Area oncologica	La somministrazione di vitamina D per la prevenzione dei tumori va considerata inappropriata.
Area respiratoria	- Efficacia del trattamento con vitamina D evidenziata in pazienti con livelli di 25(OH)D molto bassi (< 10 ng/mL) portati al target di 30 ng/mL. - Inefficacia della somministrazione in bolo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.201 Mon, 14 Jul 2025, 21:14:44

TOSSICITÀ/SICUREZZA DELLA SUPPLEMENTAZIONE DI VITAMINA D

Un sovradosaggio di vitamina D può risultare estremamente pericoloso. Dai dati SIN-SEPI rilevati dai Centri Antiveleni (CAV) di Milano e di Bergamo risultano: 145 casi di intossicazione da colecalciferolo (di cui 123 con età <6 anni, 6 con età compresa tra 6-19 anni, 14 con età <19 anni).
Alte dosi di vitamina D, infatti, possono determinare intossicazione caratterizzata da ipercalcemia e rapido deterioramento della funzionalità renale.[1] Adulti e bambini con età superiore agli 11 anni non dovrebbero assumere più di 100 mcg/die (4000 UI); i bambini con età compresa tra 1-10 anni non dovrebbero assumere più di 50 mcg/die (2000 UI); nei neonati (età <1anno) è consigliata una dose massima giornaliera pari a 25 mcg (2000 UI).[22]
Questi dosaggi dovrebbero tuttavia essere adattati all'apporto non farmacologico di vitamina D; possono essere considerati sicuri in soggetti anziani con scarsa esposizione solare, ma la stessa dose potrebbe non risultare sicura a lungo termine nei soggetti giovani, magri e con frequente esposizione solare.

BIBLIOGRAFIA

1. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. Linee Guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi con colecalciferolo. Reumatismo 2011;63:129-47.
2. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. Mayo Clin Proc 2010;85:752-8.
3. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: Clinical consequences and risk factors. Osteoporos Int 2003;14:577-82.
4. Carnevale V, Modoni S, Pileri M, Di Giorgio A, Chiodini I, Minisola S, et al. Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjects from southern Italy: seasonal and gender differences. Osteoporos Int 2001;12:1026-30.
5. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 252 del 26-10-2019. Available on: https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/10/26/ 19A06668/SG (data ultima consultazione 27/01/2020).
6. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. The American Journal of Clinical Nutrition 2004;80(6):1706-9.
7. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, et al. Institute of Medicine (US) Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium. Washington (DC): National Academies Press (US) 2011;462-8.
8. El Hajj Fuleihan G, Bouillon R, Clarke B, Chakhtoura M, Cooper C, McClung M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. Journal of Bone and Mineral Research 2015;30:1119-33.
9. LeBlanc EL, Zakher B, Daeges M, et al. Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2015;162:109-22.
10. LeFevre ML. On behalf of the USPSTF screening for vitamin D deficiency in adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2015;162:133-40.
11. Lappe J, Watson P, Travers Gustafson D, Recker R, Garland C, Gorham E, Baggerly K, McDonnell SH. Effect of Vitamin D and Calcium supplementation on cancer incidence in older women. JAMA 2017;317:1234-43.
12. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, Knabbe C, Birschmann I, Schulz U, Berthold HK, Pilz S, Gouni-Berthold I, Gummert JF, Dittrich M, Börgermann J. Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily. Eur Heart J 2017;38:2279-86.
13. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005; 293(18):2257-64.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.201 Mon, 14 Jul 2025, 21:14:44

14. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. BMJ 2003;326:469-74.
15. Adami S, Bertoldo F, Braga V, Fracassi E, Gatti D, Gandolini G, Minisola S, Rini G.B. 25-hydroxyvitamin D levels in healthy premenopausal women: Association with bone turnover markers and bone mineral density. Bone 2009;45:423-6.
16. Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, et al. AME and Italian AACE Chapter. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) position statement: clinical management of vitamin D deficiency in adults. Nutrients 2018;10(5);1-22.
17. Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, Watterworth J, Papp E. Vitamin D supplementation during pregnancy: State of the evidence from a systematic review of randomised trials. BMJ 2017;359:j5237.
18. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmaillzadeh A. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in relation to body mass index: A systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2013;14:393-404.
19. Drincic A, Fuller E, Heaney RP, Armas LA. 25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D3 supplementation among obese adults. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4845-51.
20. Wagner CL, Hollis BW, Kotsa K, Fakhoury H, Karras SN. Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy, neonatal and postnatal complications. Rev Endocr Metab Disord 2017;18:307-22.
21. NHS Prevention, Investigation and Treatment of Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Adults. Guidance for prescribers 2018:117 NICE. Vitamin D deficiency in adults—treatment and prevention. NICE Clinical Knowledge Summary. NICE, 2016. cks.nice.org.uk/vitaminddeficiencyinadultstreatmentandprevention (ultimo accesso 11/02/2019).
22. Settimi L, Davanzo F, Bacis G, Cossa L, Giarletta AM, Moretti S. (2018). Sistema informativo nazionale per la sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni: casi rilevati nel 2014. Nono rapporto annuale. Istituto Superiore di Sanità. Rapporti ISTISAN:18/6.