

LA RIVISTA PRATICA PER IL MEDICO PRATICO

"PRESCRIPTION" PRACTICE

NUMERO

03

2024

Vitamina D

A chi dosarla e quando,
scelta della formulazione



pag. 8

Farmaci

Il supplemento di calcio:
quando, a chi e come



pag. 12

Patologia

Algodistrofia: stato dell'arte
e ruolo dei bifosfonati (Seconda parte)
Algodistrofia e farmaci



pag. 34

Vitamina D: necessità, benefici e strategie di supplementazione

"PRESCRIPTION" PRACTICE

EDITORE

MEDICONSULT Srl

Via Puccinotti 78 • 50129 Firenze
www.rivistappractice.it
info@rivistappractice.it
Copyright Mediconsult

DIRETTORE RESPONSABILE

Dr. Claudio Cricelli

DIREZIONE SCIENTIFICA

Dr. Claudio Cricelli

IN QUESTO NUMERO HANNO COLLABORATO

Dr. Marco Basso
Dr.ssa Tiziana Cotellessa
Dr.ssa Lucia Muraca
Dr. Luca Pestarino
Dr. Gianmarco Rea
Dr. Simone Valbonesi
Dr.ssa Ombretta Viapiana
Dr. Lorenzo Viassolo

COORDINATORE SCIENTIFICO

Dr. Erik Lagolio

SEGRETERIA EDITORIALE

Regia Congressi srl • Firenze

GRAFICA ED IMPAGINAZIONE

Virtual Training Support srl • Firenze

STAMPA

Grafiche Martinelli srl • Firenze

AUTORIZZAZIONI

Aut. Tribunale di Firenze n. 13104 del 27-07-2023
Iscritto al Registro Operatori di Comunicazione
al n° 6186

Il Direttore responsabile e l'Editore, declinano ogni responsabilità in merito agli articoli pubblicati, per i quali rispondono i singoli Autori. Tutti i diritti di riproduzione degli articoli e/o delle foto sono riservati. Ai sensi del GDPR (Regolamento Europeo 2016/679) l'Editore garantisce la massima riservatezza nell'utilizzo della propria banca dati con finalità di invio del presente periodico e/o di comunicazioni promozionali. Ai sensi e nelle ipotesi di cui agli art. 16 e 17 ai suddetti destinatari è data facoltà di esercitare il diritto di rettifica e cancellazione o rettifica dei dati a essi riferiti.

PUBBLICITÀ SU PRACTICE

per promuovere la tua attività
con noi è possibile:

- collaborare attraverso il contributo di articoli, informazioni e interventi video
 - acquistare spazi pubblicitari sulla rivista PRACTICE
- inserire banner pubblicitari sul nostro portale www.rivistappractice.it
- diventare un nostro punto di distribuzione

INFORMAZIONI

Puoi contattarci al numero 055 795421
oppure scriverci all'indirizzo
info@regiacongressi.it

Progetto sponsorizzato da
Abiogen Pharma

In questo numero

**Vitamina D: necessità, benefici
e strategie di supplementazione**

Editoriale

A cura di: C. Cricelli 4

Articoli

**Vitamina D: a chi dosarla e quando,
scelta della formulazione** 8

O. Viapiana

**Il supplemento di calcio:
quando, a chi e come** 12

S. Valbonesi

Ipoitaminosi D: integrare o indagare? 20

L. Pestarino

**Focus su asma e vitamina D:
beneficio clinico o statistico?** 24

T. Cotellessa, L. Viassolo

**Vitamina D e stili di vita:
strategie pratiche da raccomandare** 28

G. Rea

**Algodistrofia: stato dell'arte
e ruolo dei bifosfonati (Seconda parte)
Algodistrofia e farmaci** 34

M. Basso, L. Muraca

La misura di “Practice”



Editoriale
a cura di:
Claudio Cricelli
*Direttore
Responsabile
di Practice*

EDITORIALE

Stiamo cercando insieme la misura di un progetto editoriale che consenta al medico pratico di allargare la sua capacità di agire e la gamma degli interventi pratici sul paziente.

Riflettiamo con attenzione. Abbiamo oggi accesso in tempo reale ad una quantità di conoscenze scientifiche e mediche mai sinora accessibili.

Queste conoscenze sono disponibili tecnicamente a chiunque le sappia cercare ed utilizzare. Questo fenomeno genera la percezione illusoria che il processo clinico sia “volgarizzato” e messo a disposizione di chiunque sappia consultare le fonti disponibili online. Questa illusione è falsa e pericolosa come tutto il pensiero illusorio. La differenza sostanziale tra la confusa lettura di pagine

internet e la pratica della medicina si è solo apparentemente ristretta. In realtà è diventata ancora maggiore. L'accesso libero alle informazioni ha accentuato infatti la specificità dell'atto di curare che è basato non sulla conoscenza superficiale, ma sull'apprendimento del metodo e la sua trasformazione in atti clinici.

Gli atti clinici, la presa in carico e la cura hanno un denominatore comune: saper fare, esercitare la professione sulla persona.

Cioè la clinica.

Puoi osservare mille operazioni chirurgiche, un tutorial su come eseguire una appendicectomia. Ma eseguirle è frutto di apprendimento e di pratica chirurgica. Bisogna imparare a fare e questo si raggiunge con la pratica.

Questo è l'obiettivo di Practice: svelare l'inganno di chi crede che si possa praticare la medicina leggendo un libro o le pagine di Internet.

L'arte medica è caratterizzata dalla capacità di compiere alla perfezione le procedure, le manualità, le tecniche diagnostiche, le terapie.

Questo naturalmente ha strettissimi riferimenti alle conoscenze cliniche, alle evidenze scientifiche ed alle buone pratiche della medicina.

Esse segnano il limite entro il quale la medicina deve essere praticata.

La scienza e la ricerca sono la nostra guida, la pratica è lo strumento che trasforma le conoscenze e le evidenze in eccellenza dell'outcome clinico.

Per questo Practice accompagna la Rivista di SIMG. Due ruoli na-

turalmenti diversi ma concordanti e affiancati. Una Rivista scientifica rigorosa, frutto del lavoro di una prestigiosa Società Scientifica, finalmente libera da elementi impropri, redazionali e pagine pubblicitarie, affianca una rivista del FARE PRACTICO.

Practice affianca a sua volta senza sovrapporsi la Rivista della SIMG, ne consente la sostenibilità della pubblicazione a stampa e l'invio

postale in "purezza". Diventa quindi uno strumento di servizio e un utile complemento alla attività quotidiana del MMG.

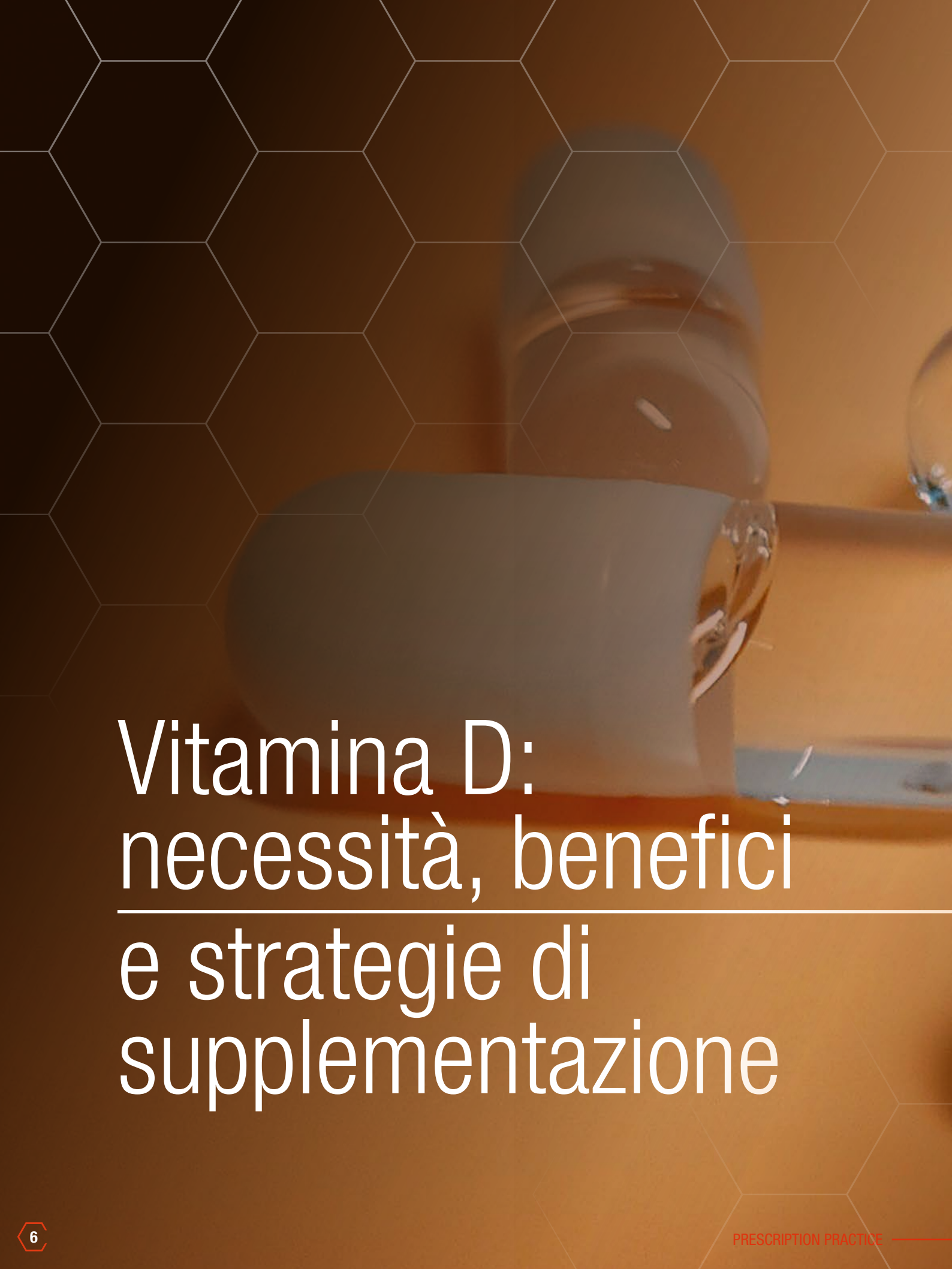
Può accadere che i contenuti di Practice vengano percepiti come sommari. È implicito nella formula stessa della rivista. Il contenuto di Practice fa riferimento alle evidenze ed alle linee guida. Ma non è suo obbiettivo approfondirle. Ha un approccio riepilogativo, di riferimento a

contenuti che devono essere trattati ed approfonditi altrove. La sua priorità è il Fare.

Le due Riviste affiancate hanno contenuti armonicamente diversi ma concordanti con l'obiettivo comune ad entrambe le pubblicazioni: migliorare la capacità professionale del Medico di Famiglia del nostro Paese.

Claudio Cricelli





Vitamina D: necessità, benefici e strategie di supplementazione



Vitamina D: a chi dosarla e quando, scelta della formulazione



Articolo a cura di:

Ombretta

Viapiana

UOC Reumatologia

AOU Verona



VIDEO



INTRODUZIONE

La vitamina D gioca un ruolo rilevante nel mantenimento della salute dello scheletro. Già da molti anni è inoltre noto che il recettore della vitamina D è presente in numerosi tessuti e tipi cellulari e sono stati pubblicati molti studi che hanno evidenziato un'associazione tra carenza di vitamina D e insorgenza o peggioramento di varie condizioni patologiche. Le ultime evidenze della letteratura suggeriscono inoltre dei possibili effetti extra-scheletrici della supplementazione con colecalciferolo, tra cui la riduzione delle infezioni, la diminuzione del rischio di patologie autoimmuni, e un effetto positivo nella progressione da prediabete a diabete, che aprirebbero nuovi orizzonti nel trattamento dell'ipovitaminosi D.

A chi dosare la vitamina D?

La misurazione dei livelli di 25(OH) vitamina D viene utilizzata nella pratica clinica quotidiana per valutare lo stato vitaminico D. Come già descritto nel numero precedente di "Clinical Practice", i livelli di normalità non sono riconosciuti in maniera unanime e dipendono anche dal fatto che si stia considerando la popolazione generale, i soggetti osteoporotici o affetti da malattie osteometaboliche o altri pazienti a rischio. Con queste premesse ci si può chiedere in chi sia clinicamente utile dosare la vitamina D cioè in chi la determinazione del livello sierico del 25(OH) vitamina D sia realmente necessaria per modificare l'approccio terapeutico.

Sia le linee guida nazionali SIOMMS che quelle dell'Endo-

crine Society sconsigliano la valutazione a tappeto dei livelli di vitamina D nella popolazione generale ma identificano alcune categorie a rischio di ipovitaminosi D che trovate riassunte in **Tabella 1**.

E' doveroso ricordare che sebbene siano stati identificati dei subset a rischio di ipovitaminosi, non vi è alcuna dimostrazione che la misurazione dei livelli basali di 25(OH) vitamina D serva per determinare l'entità o la modalità della supplementazione futura. Considerata l'ampia finestra terapeutica del colecalciferolo in particolare, non vi è nemmeno un rischio di tossicità nel supplementare soggetti con livelli basali già superiori ai 20 ng/mL. Per tutti questi motivi, le linee guida della SIOMMS, per ridurre la spesa sanitaria dovuta a dosaggi inopportuni, avevano suggerito di avviare una supplementazione con dosi standard e piuttosto verificare suc-

cessivamente il raggiungimento di un livello sierico ottimale piuttosto che valutare al basale i livelli di vitamina D in tutti i pazienti a rischio. Questa indicazione è entrata in parte in contraddizione con la nota 96 che impone in molti casi la valutazione sierica del 25(OH) vitamina D al fine di prescrivere in regime di rimborsabilità i prodotti a base di vitamina D.

Quando effettuare il dosaggio della vitamina D

I livelli ematici di 25-(OH) vitamina D sono universalmente accettati come biomarcatore per la valutazione dello stato vitaminico D. Nell'interpretazione del risultato bisogna però considerare sempre anche l'elevata variabilità analitica legata al dosaggio che nella migliore delle ipotesi oscilla tra il 10-20% intra-dosaggio e inter laboratorio. Va inoltre tenuta presente l'esistenza di una fisiologica variazione delle concentrazioni di vitamina D nel tempo, legata anche alla stagionalità (maggiore al termine dell'estate e minore al termine dell'inverno). Tale variabilità può, nell'arco di alcuni mesi, superare il 30%. Per limitare la variabilità intraindividuale, le linee guida suggerirebbero di effettuare la misurazione nel periodo di fine inverno-inizio estate in modo da catturarne il nadir. Non sempre questo è fattibile nella pratica clinica quotidiana e in questo caso è importante tenere in considerazione il momento in cui si è effettuato il prelievo ematico.

Quale è lo schema terapeutico migliore per somministrare la vitamina D

Le linee guida, considerando la fisiologia della vitamina D, raccomandano a meno di condizioni particolari la correzione del deficit di vitamina D con colecalciferolo. Non esiste una singola dose fissa di integrazione valida per tutti. Di solito si consiglia una dose di integrazione per via orale di colecalciferolo tra 800 UI e 2000 UI/die. Nei soggetti obesi la posologia del colecalciferolo dovrebbe essere aumentata di circa il 30% rispetto alla dose utilizzata in individui con normale BMI. Non andrebbe invece superata la dose in bolo in un giorno di 100.000 UI di colecalciferolo.

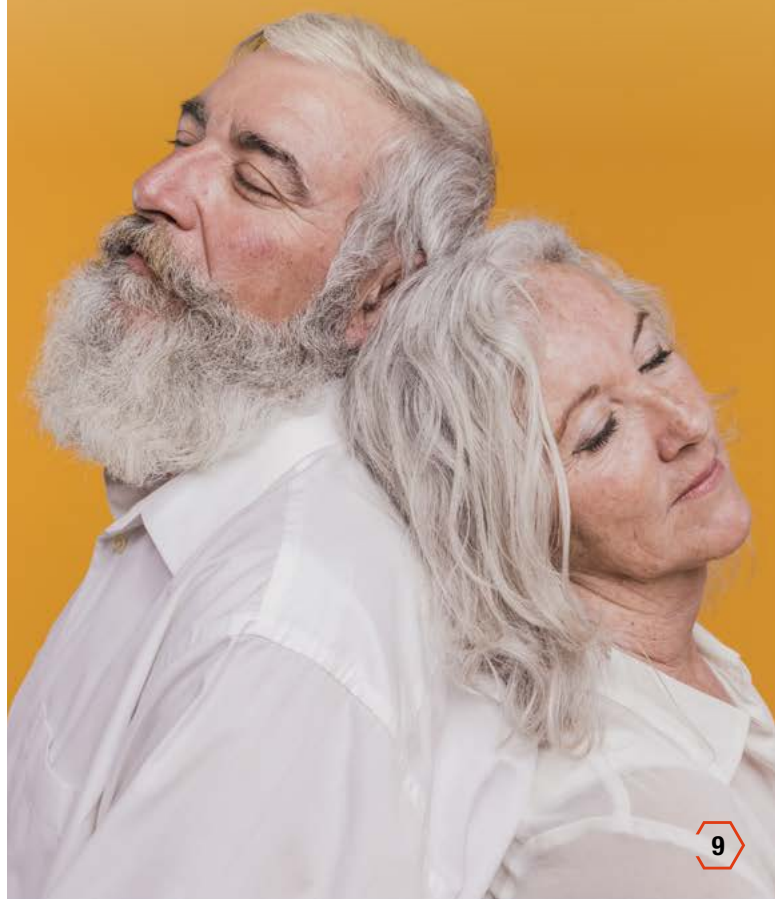
Se si considera la sola salute dell'osso lo schema di supplementazione potrà essere quotidiano, settimanale o mensile. È stato infatti dimostrato che indipendentemente dallo schema utilizzato, a parità di dose cumulativa, il deficit di vitamina D viene corretto adeguatamente con tutti gli schemi di somministrazione e nell'arco di 4-8 settimane. In pazien-

TABELLA 1

Popolazioni/condizioni a rischio di ipovitaminosi D

(linee guida SIOMMMS 2022 modified)

- ▶ Anziani (età ≥ 75 anni)
- ▶ Soggetti istituzionalizzati o condizioni associate ad un'esposizione solare inadeguata
- ▶ Obesità
- ▶ Gravidanza e allattamento
- ▶ Malattie metaboliche delle ossa e altri disturbi dello scheletro
- ▶ Dieta vegana
- ▶ Anoressia nervosa
- ▶ Insufficienza renale cronica
- ▶ Neoplasie
(in particolare mammella, prostata, colon)
- ▶ Diabete mellito di tipo 2
- ▶ Malassorbimento intestinale e chirurgia bariatrica
- ▶ Farmaci che interferiscono con l'assorbimento o il metabolismo epatico della vitamina D (antiepilettici, glucocorticoidi, farmaci antiretrovirali per AIDS, agenti antimicotici, colestiramina)
- ▶ Fibrosi cistica
- ▶ Sintomi ascrivibili a osteomalacia



**SUPPLEMENTAZIONE IN SOGGETTI CON IPOVITAMINOSI D O CANDIDATI A TERAPIA
CON FARMACI IN NOTA 79 (DA LINEE GUIDA SIOMMMS MODIFIED)**

DOSE DI INTEGRAZIONE	Colecalciferolo tra 800 UI/die e 2000 UI/die
DOSE MASSIMA GIORNALIERA	Colecalciferolo 100.000 UI/die
DOSE DI CARICO	Colecalciferolo 3000-10.000 UI/die (media 5000 UI/die) per 1-2 mesi, o colecalciferolo in una singola dose da 60.000 a 150.000 UI o calcifediolo 20-40 mcg/die (4-8 gtt/die) per 20-30 giorni
CANDIDATI A DOSE DI CARICO	Paz con osteomalacia sintomatica, paz con livelli sierici di 25(OH)D < 10 ng/mL, pazienti candidati a terapia con potenti antirassorbitivi (zoledronato o denosumab)
PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE	Colecalciferolo come negli altri paz associato a calcitriolo nei pazienti dializzati o in stadio IV-V (generalmente secondo prescrizione nefrologica)
PAZIENTI CON INSUFFICIENZA EPATICA	Colecalciferolo 2000 UI/die Calcifediolo è una possibile alternativa

TABELLA 2

ti che necessitano di una rapida normalizzazione dei livelli di vitamina D le linee guida consigliano di fare una dose di carico (colecalciferolo 3.000- 10.000 UI/die o schemi dose equivalenti settimanali o mensili per 1-2 mesi seguita da una terapia di mantenimento con l'equivalente di 2000 UI/die). Il calcifediolo (al dosaggio di 20-40 mcg/die pari a 4-8 gtt/die per 20-30 giorni) è un'alternativa al colecalciferolo nella dose di carico, prima di passare alla dose di mantenimento con colecalciferolo.

In **Tabella 2** sono riassunte le principali indicazioni delle linee guida della SIOMMMS per la supplementazione con colecalciferolo.

Se si esclude la donna in gravidanza, la nota 96 non contempla nessun tipo di supplementazione per ottenere gli effetti extrascheletrici.

Ad oggi questi effetti sono stati dimostrati per la riduzione delle infezioni, per la riduzione delle patologie autoimmuni e della mortalità legata a neoplasia e recentemente nell'evoluzione da prediabete a diabete. Le ultime linee guida dell'Endocrine Society raccomandano la supplementazione con colecalciferolo anche per ottenere questo effetto. Lo schema di somministrazione dovrebbe essere in questo caso quello quotidiano che è l'unico che permette l'idrossilazione del colecalciferolo all'interno delle singole cellule da parte del corredo enzimatico intracellulare ed in maniera totalmente indipendente dal metabolismo sistemico della vitamina D.

In **Tabella 3** sono riassunte le principali indicazioni alla supplementazione con vitamina D della SIOMMMS e della Endocrine Society e a confronto le condizioni di rimborsabilità previste dalla nota 96.



INDICAZIONI ALLA SUPPLEMENTAZIONE CON COLECALCIFEROLO DA LINEE GUIDA SIOMMMS E LINEE GUIDA ENDOCRINE SOCIETY A CONFRONTO CON CRITERI DI RIMBORSABILITA' DELLA NOTA 96

	LINEE GUIDA ENDOCRINE SOCIETY 2024	LINEE GUIDA SIOMMMS 2022	NOTA AIFA 96
SOGGETTI 1-18 aa	Supplementazione empirica per prevenire rachitismo e per i possibili effetti extrascheletrici (soprattutto infezioni respiratorie)	Non valutata questa categoria di soggetti	Non contemplati dalla nota 96
SOGGETTI 19-74 aa	Non prevista se non soggetti a rischio	Non prevista se non soggetti a rischio	Non prevista rimborsabilità
SOGGETTI > 75 aa	Supplementazione empirica per ridurre la mortalità	Supplementazione empirica	Non prevista rimborsabilità solo per età
DONNE IN GRAVIDANZA	Supplementazione empirica per ridurre le complicanze gestazionali	Supplementazione empirica	Rimborsabile senza determinazione dei livelli sierici
PREDIABETE	Supplementazione empirica per ridurre la progressione a diabete	Non prevista	Non prevista
PAZIENTI CON OSTEOPOROSI	Supplementazione con valutazione ottenimento target	Supplementazione empirica e valutazione livelli sierici facoltativa a distanza	Rimborsabile senza determinazione dei livelli sierici
PAZIENTI CANDIDATI A NOTA 79	Non applicabile	Supplementazione empirica e valutazione livelli sierici facoltativa a distanza	Rimborsabile con determinazione dei livelli sierici per raggiungimento del target 30 ng/mL
PAZIENTI IDENTIFICATI NELLE CATEGORIE A RISCHIO IPOVITAMINOSI D	Non valutati singolarmente	Supplementazione consigliata per tutte le condizioni di cui alla tabella 1	Rimborsabile con determinazione dei livelli sierici solo in pazienti che assumono farmaci interferenti con metabolismo vitamina D, malassorbimento o iperparatiroidismo primitivo

TABELLA 3

CONCLUSIONI

La carenza di vitamina D rimane estremamente frequente nella nostra popolazione. Le indicazioni alla supplementazione riguardano sia la salute ossea che gli effetti extrascheletrici. Non sempre la determinazione dei livelli di vitamina D è clinicamente necessaria ma spesso richiesta dalla nota 96.

A parere di chi scrive il clinico dovrebbe valutare principalmente le indicazioni alla supplementazione e considerare, quando necessario, la prescrizione del farmaco anche al di fuori della nota.

Il supplemento di calcio: quando, a chi e come



Articolo a cura di:
Simone Valbonesi
Medico di Medicina Generale
Esperto in Patologia Ostruttiva Polmonare



VIDEO



INTRODUZIONE

Il calcio è un minerale fondamentale per il corretto funzionamento del corpo umano, essenziale non solo per la salute delle ossa, ma anche per numerosi processi fisiologici. La sua importanza emerge in particolare nei contesti di malattie intestinali, osteoporosi, malattia renale, dove la sua integrazione può essere raccomandata. Questo articolo esplorerà il ruolo del calcio, il suo metabolismo e le implicazioni relative alla supplementazione.

Il Calcio: quale ruolo?

Funzioni fisiologiche

Il calcio rappresenta il quinto elemento più rappresentato nel corpo umano, nonché il minerale più abbondante. Nel corpo di un adulto troviamo circa 1 kg di calcio, contenuto al 99% nello scheletro sotto forma di idrossiapatite, mentre solo l'1% a livello sierico. Lo ione Ca^{2+} è un elemento essenziale poiché crea complessi stabili legandosi principalmente alle proteine, in questo modo riveste un ruolo cruciale nei processi fisiologici:

Crescita e mantenimento della massa ossea (BMD):

- Collabora con il fosforo per formare idrossiapatite, principale costituente minerale del tessuto osseo e dei denti;
- Minerale fondamentale nell'infanzia per la crescita e nell'adolescenza per il mantenimento della BMD, nell'età adulta per prevenire malattie ossee quali l'osteoporosi, prevalente-

mente rappresentata nelle donne in post menopausa e nella popolazione anziana.

Funzione muscolare:

- Si lega alla troponina, permettendo l'interazione tra actina e miosina.

Trasmissione nervosa:

- Facilita la liberazione di neurotrasmettitori nei terminali nervosi;
- Contribuisce alla depolarizzazione delle membrane neuronali, influenzando la propagazione degli impulsi elettrici.

Coagulazione del sangue:

- Attiva vari fattori coagulativi, oltre a permettere la formazione di fibrina.

Regolazione ormonale:

- Influisce sulla secrezione di ormoni, come insulina e paratormone;

- Regola il metabolismo ormonale, partecipando a feedback e segnalazioni cellulari.

Omeostasi e metabolismo

Come premessa si vuole ricordare i livelli di riferimento del calcio nel torrente ematico e la sua distribuzione nell'organismo (Tabella 1), sottolineando come sia la quota parte di calcio ionizzato a rappresentare la frazione fisiologicamente attiva e dunque strettamente regolata dai meccanismi omeostatici già citati. Inoltre, per ottenere il reale valore del calcio ionizzato, è necessario correggere i livelli di calcemia in base al valore di albumina plasmatica se questa è carente:

$$Ca^{2+} = \text{calcio sierico} + 0.8 * (\text{albumina normale} - \text{albumina paziente})$$

Il metabolismo del calcio è un processo regolato principalmente da due ormoni:

- il paratormone (PTH) prodotto dalle ghiandole paratiroidi, con effetto ipercalcemizzante;
- la calcitonina sintetizzata dalle cellule parafollicolari tiroidee (cellule C), ad effetto ipocalcemicizzante.

Non è obbiettivo primario di questo articolo entrare nello specifico di tale regolazione, ma è d'obbligo ricordare come in base ai livelli di calcemia e di vitamina D presenti nell'organismo, si regola l'equilibrio della sintesi di questi due ormoni regolatori, generando così l'omeostasi del calcio che vede qui di seguito descritti i suoi principali meccanismi:

Assorbimento:

- Trasporto attivo, saturabile: maggiore assorbimento in presenza di vitamina D attivata (calcitriolo - 1,25-(OH)₂-coleciferolo) per effetto del PTH; conseguente aumentata sintesi di proteine trasportatrici leganti il calcio (Calcium Binding Protein) a livello degli enterociti (digiuno/ileo); meccanismo prevalente di assorbimento se il pasto contiene poco calcio alimentare.
- Trasporto passivo, non saturabile: indipendente dall'età, dalla vitamina D e dal fabbisogno del minerale; sfrutta il gradiente osmotico tra il lume intestinale ed il torrente circolatorio; secondo questa via il calcio viene assorbito lungo tutto il tenue (principalmente nell'ileo) ed in piccola parte anche nel colon; meccanismo prevalente di assorbimento se il pasto ha un alto contenuto di calcio alimentare.

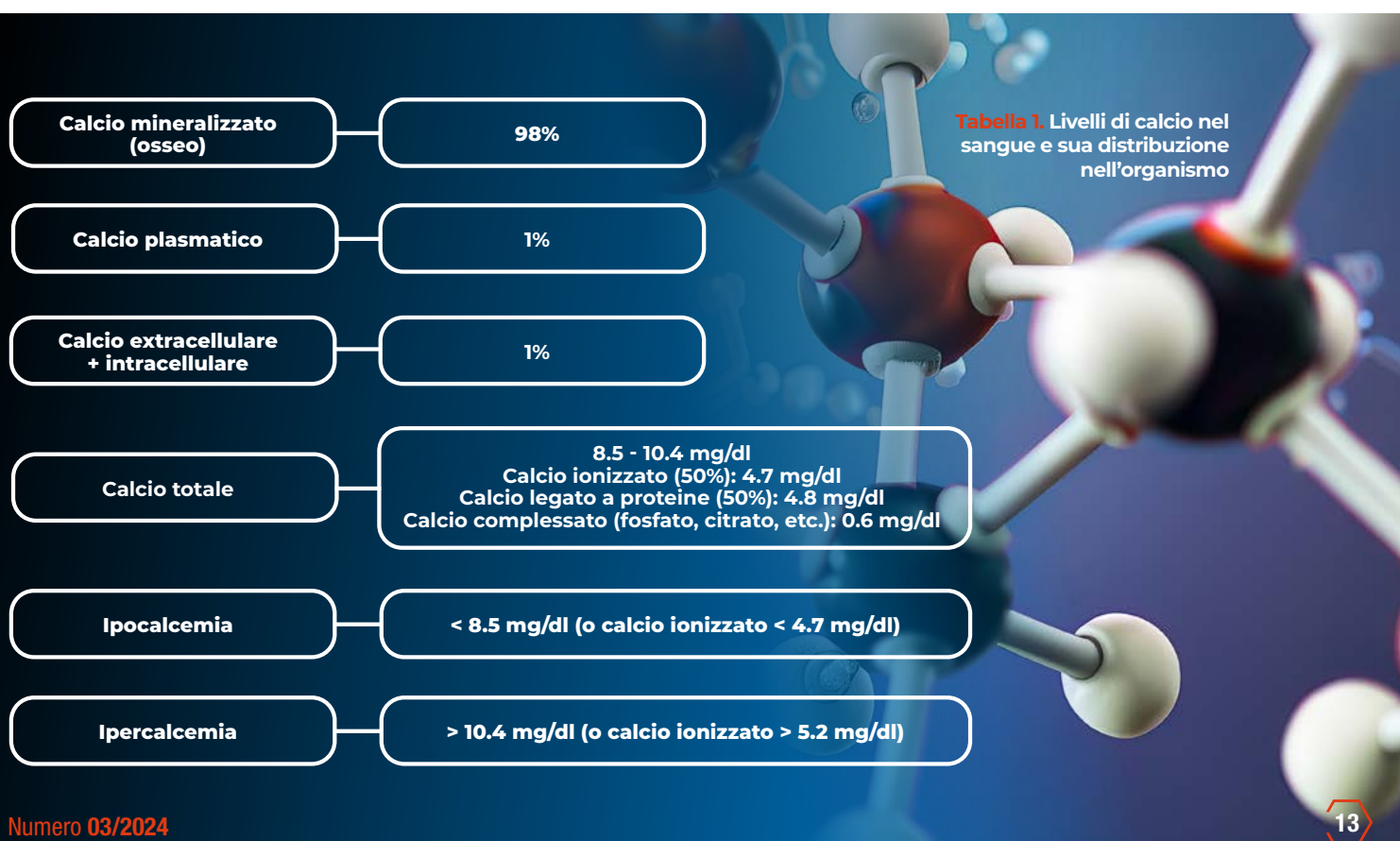
Numerosi fattori possono influenzare l'assorbimento del calcio nel tratto gastroenterico:

► FAVORENTI:

- Presenza di proteine che permettono il legame agli aminoacidi (in particolare quelle dei latticini);
- Acidità intestinale e gastrica, permettendo la solubilizzazione dei sali di calcio;
- Rapporto calcio/fosforo nella dieta vicino ad uno;
- Giovane età (bambini, adolescenti)

► OSTACOLANTI:

- Squilibrio calcio/fosforo, per alto apporto di fosfati in diete ricche di proteine animali;



- Alcalinità intestinale, che rende meno solubili i sali di calcio;
- Presenza di steatorrea, in conseguenza alla formazione di saponi insolubili;
- Carenza di vitamina D ed invecchiamento (riduzione di circa il 50% della capacità di assorbimento);
- Acido fitico (crusca, fibra, cereali integrali);
- Acido ossalico (spinaci, rabarbaro, cacao, pomodori);
- Tannini (the), caffè ed alcol;
- Malassorbimento intestinale (celiachia, sindrome dell'intestino corto), epatopatie, insufficienza renale;
- Farmaci (PPI, lassativi, antibiotici).

Riassorbimento renale:

- Il PTH aumenta il riassorbimento di calcio nei tubuli renali distali riducendone l'escrezione urinaria, aumentando contestualmente quella del fosforo; tale meccanismo è regolato

FASCIA DI ETÀ / CONDIZIONI	FABBISOGNO DI CALCIO (mg/giorno)
1-5 anni	800 mg
6-10 anni	800-1200 mg
11-24 anni	1200-1500 mg
25-50 anni	1000 mg
Donne in gravidanza o in allattamento	1200-1500 mg
Uomini e donne di 50-65 anni che ricevono estrogeni	1000 mg
Donne in postmenopausa senza trattamento estrogenico / uomini > 65 anni	1200mg

Tabella 2. Fabbisogni quotidiani di calcio raccomandati

in base al fabbisogno dell'organismo che risulta superiore durante l'adolescenza, la gravidanza e l'allattamento;

- La perdita renale di fosfato impedisce che venga superata la soglia del prodotto di solubilità di calcio e fosfato nel plasma quando la concentrazione di calcio aumenta in risposta al paratormone;
- Il calcitriolo (1,25-(OH)₂-coleciferolo) stimola il riassorbimento sia intestinale che renale, aumentando i livelli sierici di calcio.

Turnover osseo:

- Il bilanciamento tra formazione ossea (mediata dagli osteoblasti) e riassorbimento osseo (mediato dagli osteoclasti) è finalizzato a mantenere la corretta densità ossea, evitando di andare incontro ad alterazioni metaboliche predisponenti

condizioni patologiche come ad esempio l'osteoporosi;

- Il miglior stimolo per favorire la deposizione di calcio a livello dello scheletro è rappresentato sia dall'attività fisica (esercizi con carico), sia da una corretta esposizione solare per aumentata sintesi di vitamina D.

Come favorire un'adeguata salute ossea?

Fabbisogni nutrizionali di calcio

Il fabbisogno quotidiano di calcio varia a seconda dell'età, del sesso e delle condizioni fisiologiche (Tabella 2)

Quali alimenti suggerire per un adeguato apporto?

Il calcio viene assunto attraverso particolari alimenti quali latticini, verdure a foglia verde, alcuni cereali (circa 30mg/100 g, se fortificati circa 180mg/100 g), acqua minerale calcica (se calcio >150mg/L). Da considerare come l'assorbimento proveniente da alcune fonti vegetali è tipicamente meno efficiente, così come il latte e derivati possiedono un'alta concentrazione di fosfati che spiega la medio/bassa biodisponibilità di calcio. (Tabella 3 e 4).

Calcemia: l'arte del dosaggio

Le condizioni, patologiche o meno, che impongono un controllo della calcemia sono quelle correlate ad un'alterazione della sua omeostasi, portando allo sviluppo di ipocalcemia od ipercalcemia:

Ipocalcemia:

- Fattori dietetici (alimentazione povera di calcio o ricca di fosfati o altri elementi anti riassorbitivi);
- Disturbi dell'alimentazione (es. anoressia nervosa)
- Farmaci (Tabella 5)
- Ipovitaminosi D, Iperfosfatemia; Ipomagnesiemia (per deficit relativo o per resistenza all'azione del paratormone);
- Sindrome da malassorbimento (celiachia, steatorrea, chirurgia bariatrica, malattia infiammatoria cronica intestinale);
- Nefropatia tubulare (es. acidosi tubulare renale distale e prossimale) ed insufficienza renale (per mancata attivazione vitamina D);
- Ipoparatiroidismo o pseudoipoparatiroidismo;
- Pancreatite acuta (i prodotti lipolitici liberati dal pancreas infiammato chelano il calcio);
- Shock settico;
- Ipoproteinemia (ipocalcemia fittizia);
- Uso di gadolinio (può falsamente abbassare la concentrazione di calcio);

CATEGORIA	ALIMENTO	QUANTITÀ	CALCIO (mg)
	Latte parz. scremato	200 ml	240 mg
	Latte scremato	200 ml	244 mg
	Latte intero	200 ml	236 mg
	Latte di pecora	200 ml	380 mg
	Latte di cocco	200 ml	54 mg
	Latte di avena	200 ml	16 mg
	Latte di mandorla	200 ml	90 mg
	Yogurt (gusti vari)	150 g	197 mg
	Yogurt con frutta	150 g	169 mg
	Yogurt al naturale	150 g	207 mg
	Formaggi stagionati (es. Parmigiano, Emmental)	30 g	240 mg
	Formaggi freschi (es. Ricotta, Mascarpone)	200 g	138 mg
	Formaggi a pasta molle (es. Brie, Camembert)	50 g	240 mg
	Feta	60 g	270 mg
	Mozzarella	60 g	242 mg
	Formaggi spalmabili	60 g	180 mg
	Lattuga	50 g	19 mg
	Cavolo nero Cavolo a foglia larga	50 g (crudo)	32 mg
	Bietola	100 g	87 mg
	Crescione	120 g (crudo)	188 mg
	Rabarbaro	120 g (crudo)	103 mg
	Carote	120 g (crudo)	36 mg
	Pomodori	120 g (crudi)	11 mg
	Broccoli	120 g (crudi)	112 mg
	Fagiolini	900 g (cotti)	50 mg
	Lenticchie	80 g crude 200 g cotte	40 mg
	Ceci	80 g crudi 200 g cotti	99 mg
	Fagioli bianchi	80 g crudi 200 g cotti	132 mg
	Fagioli rossi	80 g crudi 200 g cotti	93 mg

CATEGORIA	ALIMENTO	QUANTITÀ	CALCIO (mg)
	Uovo	50 g	27 mg
	Carne rossa	120 g	7 mg
	Pollo	120 g	17 mg
	Pesce (merluzzo, trota, aringa)	120 g	20 mg
	Tonno in scatola	120 g	34 mg
	Sardine sott'olio in scatola	60 g	240 mg
	Salmon affumicato	60 g	9 mg
	Gamberi	150 g	45 mg
	Ostriche	100 g	132 mg
	Mandorle	30 g	75 mg
	Noci	30 g	28 mg
	Nocciole	30 g	56 mg
	Noci brasiliane	30 g	28 mg
	Semi di sesamo	15 g	6 mg
	Arancia	150 g	60 mg
	Mela	120 g	6 mg
	Banana	150 g	12 mg
	Albicocca	120 g (3 frutti)	19 mg
	Fichi secchi	60 g	96 mg
	Uvetta (uva passa)	40 g	31 mg
	Pasta cotta	180 g	26 mg
	Riso bianco cotto	180 g	4 mg
	Patate bollite	240 g	14 mg
	Pane bianco	40 g (fetta)	6 mg
	Pane integrale	40 g (fetta)	12 mg
	Muesli	50 g	21 mg
	Panna da cucina o montata	30 ml	21 mg
	Panna intera	30 ml	21 mg
	Crema pasticcera	120 g (con latte)	111 mg
	Gelato alla vaniglia	100 g	124 mg
	Budino alla vaniglia	120 g	120 mg
	Budino di riso	200 g	210 mg
	Crespelle (pancake)	80 g	62 mg
	Torta al formaggio (cheesecake)	200 g	130 mg

Tabella 3. Calcio contenuto negli alimenti più comuni
(basato su porzioni medie, contenuto di calcio indicativo)
Fonte: International Osteoporosis Foundation
Calcium content of common food

Ipercalcemia:

- Neoplastica (vescica, mammella, ovaio, prostata, cellule renali, leucemie, linfomi);
- Osteolitica tumorale (metastasi ossee, mieloma multiplo);
- Iperparatiroidismo e mixedema;
- Immobilizzazione protratta;
- Osteoporosi, malattia di Paget ossea;
- Iperparatiroidismo, Morbo di Addison, Malattia di Cushing;
- Farmaci (Tabella 5);
- Malattie granulomatoze (lebbra, sarcoidosi, silicosi, tubercolosi, ecc.);
- Sindrome neurolettica maligna.

Supplementazione: necessità e raccomandazioni

I sali di calcio: quali e quanti

La supplementazione di calcio è frequentemente raccomandata in caso di insufficiente apporto dietetico, specie se sono coesistenti condizioni patologiche che impongono un attento controllo del metabolismo osseo per evitare, ad esempio, un peggioramento della BMD (osteoporosi, malassorbimento intestinale, ipoparatiroidismo, iperparatiroidismo, malattia renale). Spesso tali supplementi esistono associati a vitamina D per correggere eventuali carenze ed aumentare l'assorbimento intestinale di calcio.

In media, in Italia si assumono circa 800 mg al giorno di calcio, ma solo il 20-30% di questo apporto viene assorbito

dall'organismo. Tale capacità, tuttavia, può variare sensibilmente in base:

- al contenuto e alla fonte di calcio nella dieta;
- allo stato nutrizionale (apporto proteico, livelli di vitamina D);
- all'età del soggetto (% di assorbimento ridotte in età adulta/avanzata);
- al controllo ormonale del PTH e della calcitonina.

Quindi, là dove esista una carenza nutrizionale, una condizione patologica ben specifica o condizioni che la possano predisporre, la supplementazione con integratori a base di sali di calcio è da suggerire, ma è sempre importante ricordare come:

- L'assunzione totale di calcio (alimentare + integrazione) non dovrebbe superare, secondo l'IOM (U.S. Institute of Medicine), i "Tolerable Upper Intake Levels" per evitare di incorrere in potenziali effetti avversi, che corrispondono a:
 - 2000 mg al giorno in età > 50 anni;
 - 2500 mg al giorno in età 19-50 anni;
 - 3000 mg al giorno in età 9-18 anni.
- L'integrazione di calcio superiore a 500 mg al giorno dovrebbe essere somministrata in dosi suddivise per massimizzare l'assorbimento e limitare gli effetti collaterali → dosi individuali più elevate sono associate a un plateau nell'assorbimento di calcio che può ostacolare il raggiungimento di un bilancio di calcio positivo.

Le formulazioni sottoforma di sali di calcio possono essere un'opzione terapeutica efficace. Qui di seguito sono elencate quelle più utilizzate nella pratica clinica, differenti in termini di biodisponibilità, contenuto di calcio elementale e tollerabilità:

ALIMENTO	PERCENTUALE DI ASSORBIMENTO
Cavolfiore, crescione, cavoletti di Bruxelles, cavolo riccio, senape, broccoli, foglie di rapa	≥ 50%
Latte, latte di soia fortificato, tofu, yogurt	≈ 30%
Mandorle, semi di sesamo, fagioli, patate dolci	≈ 20%
Spinaci, rabarbaro, bietola	≤ 5%

Tabella 4. Percentuale di assorbimento di calcio in relazione al tipo di alimento

IPOCALCEMIA	<i>Diminuito riassorbimento osseo</i>	<i>Avvelenamento da fluoruri, farmaci chemioterapici (cisplatino, carboplatino, 5-fluorouracile con leucovorina, dactinomicina, ciclofosfamida, ifosfamida, doxorubicina con citarabina), bifosfonati, denosumab, cimetidina, etanolo, amfotericina B</i>
	<i>Chelanti del calcio o ipovitaminosi D</i>	<i>Foscarnet, citrato, ingestione di fosfato, etilendiamminotetracetato (precipitazione di mezzo di contrasto e propofol), albumina, emulsioni lipiche, eparina, fenitoina, fenobarbital, chetoconazolo, rifampicina, isoniazide, primidone</i>
	<i>Diminuita secrezione di PTH o diminuita azione periferica</i>	<i>Acido acetilsalicilico, estrogeni, solfato di magnesio, colchicina, propiltiouracile, calcitonina, diuretici dell'ansa</i>
	<i>Aumentata calciuria</i>	<i>Diuretici dell'ansa</i>
IPERCALCEMIA	<i>Aumentato riassorbimento osseo</i>	<i>Vitamina D</i>
	<i>Aumentato assorbimento di calcio</i>	<i>Vitamina D, vitamina A</i>
	<i>Ridotta calciuria</i>	<i>Diuretici tiazidici</i>
	<i>Altro</i>	<i>Estrogeni, tamoxifene, litio</i>

Tabella 5. Calcemia e farmaci

► Carbonato di Calcio

Contenuto di Calcio: circa il 40% di calcio elementale.

(1gr = 400 mg)

Vantaggi:

- Economico e facilmente reperibile;
- Contiene una quantità elevata di calcio in una piccola dose;
- Tipicamente ben assorbito e tollerato;
- Buona capacità di legare il fosfato in pazienti con iperfosfemia affetti da insufficienza renale cronica.

Svantaggi:

- Solubilità e assorbimento limitati in pazienti con pH gastrico elevato, quindi è meglio assumerlo durante i pasti;
- In alcuni soggetti può causare disturbi gastrointestinali, come stitichezza, gonfiore o nausea.

► Citrato di Calcio

Contenuto di Calcio: circa il 21% di calcio elementare.

(1gr= 211 mg)

Vantaggi:

- Miglior assorbimento e maggiore biodisponibilità rispetto al calcio carbonato, specialmente in pazienti con pH gastrico elevato, può essere assunto a stomaco vuoto;
- Raccomandato in persone con acidità gastrica ridotta che assumono inibitori di pompa protonica o H2-bloccanti, con sospetta acloridria, malattie infiammatorie intestinali o malsassorbimento;
- Meno probabile che causi problemi gastrointestinali e calcoli renali.

Svantaggi:

- Più costoso rispetto al carbonato di calcio;
 - Maggiore numero di dosi necessarie per ottenere un equivalente di calcio elementare sovrapponibile al calcio carbonato.
- N.B Le raccomandazioni per l'assunzione indicate sopra si riferiscono alla quantità di calcio elementare. (es. carbonato di calcio → 40% di calcio elementare → 1250 mg di carbonato di calcio contengono 500 mg di calcio elementare).*

Il calcio: amico o nemico?

Benefici della supplementazione con calcio

Osteoporosi

- Aumento della densità ossea: la supplementazione di calcio, in particolare se associata alla vitamina D, può contribuire a migliorare la densità minerale ossea nelle popolazioni a rischio;
- Rischio fratture: alcuni studi hanno evidenziato una diminuzione di queste, mentre altri non hanno mostrato effetti significativi, ipotizzando l'esistenza di una specifica finestra terapeutica dove suggerire la supplementazione.

Salute cardiovascolare

- Potenziale effetto regolatore sul profilo lipidico, controllo dell'ipertensione arteriosa;
- Nel 2013, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha pubblicato una raccomandazione forte affinché le donne in

gravidanza assumano integratori di calcio per prevenire la preclampsia.

Cancro colon-retto

- Un aumento di 100 mg/die di calcio nella dieta abbatta del 5% il rischio di cancro del colon-retto, passando ad una riduzione pari al 37% con 1.000 mg/die;
- Effetto simile è stato osservato con gli integratori di calcio, assumendo 1.200 mg/die di calcio elementale;
- La capacità del calcio di combinarsi con gli acidi biliari nell'intestino riduce il tasso di proliferazione epiteliale rettale.

Svantaggi della supplementazione di calcio

Rischi Potenziali

Il paradosso del calcio ed il rischio cardiovascolare

- Fonte di dibattito, consiste nella diminuzione del contenuto di calcio osseo e contestuale aumento delle calcificazioni vascolari;
- Osservato in donne osteoporotiche e in pazienti con malattia renale cronica;
- Recenti revisioni sistematiche e metanalisi non confermano che l'integrazione di calcio (con o senza vitamina D) aumenti la prevalenza di malattie coronariche, mortalità cardiovascolare o mortalità per tutte le cause.

- Studi clinici dimostrano che un aumento dell'assunzione di vitamina K potrebbe essere un promettente nutriente complementare per proteggere da potenziale rischio;

Nefrolitiasi

I calcoli renali possono essere formati principalmente da:

- Fosfato di calcio → un pH urinario aumentato è un fattore di rischio per calcolosi;
- Ossalato di calcio → l'apporto di calcio dalla dieta nelle quantità consigliate, è fattore protettivo per ridotto assorbimento di ossalati;
- I diuretici dell'ansa comportano ipercalcemia, mentre i diuretici tiazidici hanno effetto ipocalciurico riducendo così il rischio di calcolosi renale.

Effetti Collaterali

Gastrointestinali:

- Nausea, costipazione, dispepsia sono effetti collaterali comuni associati all'assunzione di integratori di calcio;
- Alcuni individui possono sperimentare gonfiore o crampi addominali.

Interazioni farmacologiche:

- Gli integratori di calcio possono interferire con l'assorbimento di altri nutrienti e farmaci, tra cui zinco, ferro, farmaci tiroidei.
- È consigliabile assumere questi farmaci in momenti diversi rispetto agli integratori di calcio.
- Ipercalcemia

CONCLUSIONI

- ▶ Il calcio riveste un ruolo cruciale nella salute ossea ed in molteplici funzioni corporee;
- ▶ Un'alimentazione equilibrata, combinata con un'attenta valutazione delle necessità individuali, può garantire un adeguato apporto di questo minerale essenziale;
- ▶ Stimare sempre l'assunzione di calcio attraverso un breve questionario prima della prescrizione;
- ▶ Avere sempre un approccio globale verso l'omeostasi del calcio, cercando di normalizzare tutti i parametri in campo (calcemia, PTH, vitamina D, calciuria);
- ▶ Sebbene la supplementazione possa risultare benefica, è essenziale seguire le raccomandazioni appropriate per un'assunzione sicura ed efficace;
- ▶ Quando si sceglie un integratore di calcio è importante considerare le esigenze specifiche, la tollerabilità, il timing e la ripartizione della posologia scelta, privilegiare formulazioni con vitamina D associata, non superare i Tolerable Upper Intake Levels di calcio elementale.

Nella pratica.... la signora Maria

Storia clinica: donna, 66 anni, si presenta al controllo periodico per osteoporosi; terapia con alendronato 70 mg/settimana da 6 mesi; densità minerale ossea (MOC) -3.0 T-score a livello lombare, affetta da esofago di Barrett in trattamento cronico con PPI; funzione renale nella norma; non assume supplementi di calcio né di vitamina D.

Anamnesi nutrizionale:

- Consuma raramente latticini (1-2 porzioni/settimana)
- Beve poca acqua ricca di calcio
- Non integra alimenti fortificati con calcio
- La sua dieta è prevalentemente vegetariana

Esami ematochimici:

- Calcemia: 8.8 mg/dL (normale 8.5-10.4 mg/dL)
- Vitamina D (25-OH): 20 ng/mL (insufficiente; ottimale >30 ng/mL)
- Albumina: 4.0 g/dL (normale)
- PTH: 117 pg/mL (elevato)

Valutazione del fabbisogno

- Fabbisogno giornaliero raccomandato: 1200 mg di calcio/die
- Apporto stimato dalla dieta: circa 300 mg/die (scarso)
- Deficit da colmare: 900 mg/die

Piano terapeutico

► *Supplementazione di calcio:*

Forma: Citrato di calcio (scelta preferita in pazienti con possibile alterazione del pH gastrico da assunzione di PPI)

Dose: • 500 mg di calcio elementare dopo colazione
• 400 mg di calcio elementare dopo cena

Razionale: La dose suddivisa in due somministrazioni per ottimizzare l'assorbimento e ridurre il rischio di effetti collaterali gastrointestinali

► *Supplementazione di vitamina D:*

Dose: Colecalciferolo 800-1000 UI/die

Razionale: Correggere l'insufficienza di vitamina D per migliorare l'assorbimento intestinale di calcio e sostenere il metabolismo osseo

Monitoraggio

- Esami dopo 3 mesi: Rivalutare i livelli sierici di calcemia, vitamina D, calciuria delle 24 ore, PTH
- Effetti collaterali: Chiedere alla paziente di segnalare eventuali sintomi gastrointestinali o sintomi compatibili con calcoli urinaria

Consigli pratici per la paziente

- a) Aumentare l'assunzione di calcio alimentare: consumare 1 yogurt al giorno o una porzione di formaggio fresco
- b) Bere almeno 1 litro di acqua calcica (>150 mg/L)
- c) Incrementare l'attività fisica: passeggiate quotidiane di 30 minuti per stimolare il turnover osseo
- d) Evitare eccessi: non superare l'apporto complessivo di 2000 mg/die (dieta + supplementazione)

Ipovitaminosi D: integrare o indagare?

Semplice supplementazione o ricerca delle cause?



Articolo a cura di:

Luca Pestarino

*Medico di Medicina
Generale*

*Esperto in Medicina
del Dolore*

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, l'ampio utilizzo di farmaci a base di vitamina D, anche al di fuori dell'ambito osteo-metabolico, ha spinto il legislatore a regolamentare i criteri di rimborsabilità di tali farmaci. Inoltre, sono state definite le indicazioni per richiedere il dosaggio sierico di 25(OH) vitamina D. Questo articolo si propone di approfondire il tema dell'ipovitaminosi D, in continuità con il precedente lavoro di O. Viapiana (*Vitamina D: a chi dosarla e quando, scelta della formulazione* di pag 8), che ha delineato l'importanza di una gestione clinica mirata e la necessità di evitare dosaggi sierici indiscriminati nella popolazione generale. Qui, l'obiettivo è estendere l'analisi per includere un approccio diagnostico dettagliato, utile per individuare le cause sottostanti della carenza di vitamina D nei pazienti a rischio. —

Il sapere

Vitamina D: vita, morte e miracoli..

La vitamina D (Colecalciferolo o D3 e ergocalciferolo o D2) circolante nel nostro corpo deriva nel 20% dalla dieta ed in particolare modo dai grassi animali, pesce, fegato, latte e derivati, mentre è trascurabile la quota derivante dai grassi vegetali. Il restante 80% è prodotto dalla sintesi endogena a livello cutaneo a partire dal 7 deidro colesterolo in seguito all'esposizione alla luce solare da cui origina solo il colecalciferolo (D3): tale meccanismo risulta progressivamente sempre più inefficiente con l'avanzare dell'età.¹

La vitamina D così prodotta è metabolicamente inattiva e necessita di due idrossilazioni, la prima a livello epatico in cui

origina il 25 (OH) D detto calcifediolo o calcidiolo, la seconda a livello renale in cui viene prodotto il metabolita attivo con azione endocrina 1,25 (OH) D detto calcitriolo.

Vitamina D: quanta ne serve?

- La dose giornaliera raccomandata (RDA, Recommended Dietary Allowance) per i bambini da 1 a 18 anni, le donne in gravidanza e gli adulti non a rischio fino ai 65-70 anni è di 600 UI.
- L'American Geriatrics Society (AGS) raccomanda un ulteriore aumento tra 800 e 1000 UI negli over 65 anni per ridurre rischio di frattura e caduta.
- Nell'osteoporosi post menopausale sono raccomandati 1200 mg di calcio ed 800 UI vitamina D.
- Nell'osteoporosi pre menopausa ed in quella maschile sono raccomandati 1000 mg di calcio e 600 UI di vitamina D.²

Vitamina D: perché può scarseggiare?

Sono molti i meccanismi alla base dello sviluppo della carenza/insufficienza di vitamina D

- Ridotta assunzione esogena;
- Scarsa produzione endogena per mancata esposizione alla luce solare e riduzione fisiologica della produzione cutanea;
- Ridotto assorbimento intestinale;
- Ridotta o assente attivazione della vitamina D a livello epatico e renale;
- Resistenza degli organi bersaglio alla vitamina D.³

Il saper fare

Dosaggio sierico della vitamina D: screening di massa od indagine mirata?

Riprendendo quanto esposto nell'articolo precedente, che sottolineava l'importanza di riservare il dosaggio della vitamina D a pazienti con fattori di rischio specifici, qui si approfondisce il concetto di "indagine mirata." Non esiste un pannello standard di accertamenti valido per tutti i pazienti, ma il medico deve considerare i segni clinici e i fattori di rischio per selezionare i soggetti a cui proporre esami più appropriati e specifici. La letteratura evidenzia infatti che non è necessario effettuare uno screening con dosaggi sierici di vitamina D nella popolazione adulta sana e nelle donne sane in gravidanza.⁴

Dosare la vitamina D in soggetti asintomatici e senza fattori di rischio (iatrogeni o patologici) non riduce il rischio di frattura. Di seguito sono riportati i criteri clinici adattati dalle Linee Guida NICE 2018 e inclusi nell'Allegato 1 della Nota 96 AIFA, utili per identificare pazienti che richiedono ulteriori approfondimenti diagnostici o interventi terapeutici mirati in caso di carenza di vitamina D.

Esiste almeno un sintomo persistente fra quelli elencati suggestivo per carenza di vitamina D?

- 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;
- Propensione alle cadute immotivate.

È prevista una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D (ed es. antiepilettici, glucocorticoidi, anti-retrovirali, anti-micotici, colestiramina, orlistat etc.) oppure esiste una condizione di malassorbimento (ad es. fibrosi cistica, celiachia, m. Crohn, chirurgia bariatrica, etc.)?

Esiste una patologia ossea accertata (osteoporosi, osteomalacia, malattia di Paget, osteogenesi imperfetta) che necessita di terapia remineralizzante?

Esiste un riscontro di PTH elevato?



Come approfondire il riscontro di ipovitaminosi D e trovarne l'origine?

Non esiste un pannello di accertamenti standard da applicare indiscriminatamente a tutti i casi di ipovitaminosi D, ma delle indicazioni per un approccio mirato in base al contesto clinico, ai sintomi e segni clinici, nonché ai fattori di rischio noti.

Gli accertamenti consigliabili sono i seguenti:

- 25(OH) vitamina D: per confermare il livello di carenza;
- Calcemia totale: per valutare il rischio di ipocalcemia o ipercalcemia;
- Albumina: per correggere il valore della calcemia in caso di ipoalbuminemia;
- Fosfatemia: per rilevare alterazioni nel metabolismo del fosfato;
- PTH (paratormone): per escludere o diagnosticare iperparatiroidismo secondario o primitivo;
- Magnesiemia: utile per il metabolismo osseo e l'azione del paratormone;
- Funzionalità renale (creatinina, GFR) e funzionalità epatica (AST, ALT, bilirubina): nel sospetto di patologie epato renali sottostanti che possano spiegare un deficit di attivazione della vitamina D;
- Marcatori del turnover osseo (fosfatasi alcalina ossea, CTX) più calciuria e fosfaturia nei pazienti con segni di osteomalacia o malattie metaboliche ossee;
- Anticorpi anti-transglutaminasi per la celiachia;
- Calprotectina fecale per malattie infiammatorie intestinali.

Accanto alle indagini atte a confermare e comprendere la causa di ipovitaminosi D non vanno mai scordati altri due elementi:

1) l'anamnesi farmacologica del paziente soprattutto con terapie croniche interferenti con la vitamina D quali corticosteroidi, antiepilettici, antivirali e farmaci per ipocolesterolemia che potrebbero essere rivalutati;

2) gli stili di vita quali un'alimentazione povera e monotona, la scarsa esposizione alla luce solare e la corretta aderenza terapeutica: nei limiti del possibile il paziente va incoraggiato al miglioramento degli stili di vita e ad un'assunzione regolare e corretta dei farmaci a base di vitamina D prescritti.

Vitamina D: terapia e dosaggi

La supplementazione avviene di prassi con il Colecalciferolo (D3), mentre l'utilizzo dei suoi metaboliti, che richiede sem-

pre durante la terapia lo stretto controllo di calcemia e calciuria, avviene in casi specifici:

- **Calcifediolo:** nell'insufficienza epatica severa, nel malassorbimento e nell'obesità
- **Calcitriolo:** nell'insufficienza renale moderata e severa e nell'ipoparatiroidismo ⁶

La tabella presentata a seguire fornisce un approccio standardizzato alla supplementazione di vitamina D basato sui livelli sierici di 25(OH) vitamina D, utile per guidare il trattamento in assenza di condizioni cliniche complesse.

Tuttavia, per una gestione più personalizzata in presenza di patologie o fattori di rischio specifici, è possibile fare riferimento alla tabella presente nel primo articolo di questo numero (pag 10), che orienta la terapia sulla base delle condizioni cliniche del paziente.

LIVELLI DI 25(OH)D		
0-12 NG/ML (0-30 NMOL/L)	13-20 NG/ML (30-50 NMOL/L)	>20 NG/ML (50 NMOL/L)
<i>Prescrizione di colecalciferolo in dose cumulativa di 300.000 UI somministrabile in un periodo massimo di 12 settimane, suddivisibili in dosi giornaliere, settimanali o mensili (non oltre le 100.000 UI/dose per motivi di sicurezza)</i> <i>oppure</i> <i>Prescrizione di calcifediolo (1cps 0,266 mg 2 volte/mese)</i>	<i>Quando previsto dalla Nota (trattamenti con farmaci, malassorbimento etc.) prescrizione di colecalciferolo in dose giornaliera di 750-1.000 UI o - in alternativa - dosi corrispondenti settimanali o mensili</i> <i>oppure</i> <i>Prescrizione di calcifediolo (1cps 0,266 mg/mese)</i>	<i>La supplementazione con vitamina D non è raccomandata e pertanto non rimborsata dal SSN. Se presenti sintomi considerare altre possibili cause. Solo in caso di patologie ossee riconosciute, osteoporosi, osteomalacia o iperparatiroidismo prescrizione di colecalciferolo in dose giornaliera di 750-1.000 UI o - in alternativa - dosi corrispondenti settimanali o mensili</i> <i>oppure</i> <i>Prescrizione di calcifediolo (1cps 0,266 mg/mese)</i>
Verifica dei livelli di 25(OH)D a circa 3 mesi, soprattutto nel caso non vi sia risoluzione dei sintomi di partenza		

ALLEGATO 1 DA NOTA AIFA 96

La supplementazione con vitamina D, dopo la eventuale fase intensiva iniziale, prevede:

- l'interruzione del trattamento dopo la correzione dei sintomi; in caso di ricomparsa degli stessi, considerare una terapia di mantenimento;
- la prosecuzione con dosi di mantenimento per tutta la durata delle terapie remineralizzanti;
- la prosecuzione con dosi di mantenimento per la durata delle terapie interferenti col metabolismo della vitamina D (antiepilettici etc.);
- la prosecuzione con dosi di mantenimento in caso di malassorbimento, osteomalacia, osteoporosi e malattia di Paget.

NB: la verifica periodica sistematica del livello di 25(OH)D non è indicata; un prelievo di controllo può essere utile in caso di modifiche del quadro clinico-terapeutico.

Vitamina D: terapia e piccoli trucchi

- In caso di concomitante terapia con farmaci anti fratturativi un valore sierico di vitamina D < 30 ng/ml rende la terapia inefficace;⁷
- La sola supplementazione di vitamina D non ha dimostrato di ridurre il rischio fratturativo, mentre la somministrazione combinata di vitamina D e calcio ha evidenziato una maggiore efficacia nel ridurre questo rischio;⁸
- Se si usano le dosi raccomandate (< 4000 UI/die), un dosaggio ematico di 25(OH)D come follow-up non è generalmente raccomandato, poiché a queste dosi il rischio di effetti collaterali è molto basso. Tuttavia, è sempre consigliabile valutare il contesto clinico specifico del paziente per determinare se ulteriori controlli siano necessari;
- Può essere utile in alcuni casi il dosaggio dopo 3-6 mesi, come nel paziente osteoporotico in terapia, nel paziente con iperparatiroidismo secondario, nel paziente con sintomi da malassorbimento e in quello in terapia cronica con farmaci interferenti con l'assorbimento della vitamina D, per valutare il raggiungimento dei livelli desiderati e apportare eventuali modifiche alla terapia;
- L'obiettivo è raggiungere una concentrazione sierica di 25(OH)D tra 30-50 ng/ml stabile nel tempo.⁹

CONCLUSIONI

In sintesi, questo contributo integra le raccomandazioni iniziali di Via-piana, fornendo strumenti pratici per identificare non solo i pazienti che necessitano di supplementazione, ma anche quelli che richiedono una valutazione approfondita per scoprire le cause sottostanti dell'ipovitaminosi D.

L'obiettivo è ottimizzare il trattamento e prevenire ricadute, garantendo un percorso diagnostico e terapeutico personalizzato.



Focus su asma e vitamina D: beneficio clinico o statistico?



Articolo a cura di:
Lorenzo Viassolo
*Specialista in
Pneumologia,
Dirigente Medico
I livello S.C.
Pronto Soccorso
e Medicina
d'Urgenza*



Articolo a cura di:
Tiziana Cotellessa
*Medico
di Medicina
Generale
Specialista in
Gastroenterologia*



INTRODUZIONE

L'asma è una malattia che colpisce ogni angolo del pianeta. Con circa 300 milioni di persone coinvolte e 100 decessi ogni giorno, rappresenta una delle sfide più importanti per la salute pubblica globale. Anche in Italia, l'asma rappresenta una delle principali cause di accesso ai servizi di emergenza per malattie respiratorie, con una prevalenza stimata del 5% nella popolazione adulta.

Perché stiamo vedendo un aumento così drammatico dei casi di asma e malattie allergiche? Le cause sono molteplici, un intreccio complesso di fattori genetici, ambientali e socio-economici. Tra le ipotesi avanzate per spiegare questo fenomeno, la teoria dell'igiene suggerisce che una ridotta esposizione ai patogeni durante l'infanzia possa paradossalmente aumentare il rischio di sviluppare allergie. L'ipotesi del microbioma intestinale esplora come la composizione della flora batterica possa influenzare lo sviluppo del

sistema immunitario. Ma c'è un altro elemento che ha attirato l'attenzione dei ricercatori: la vitamina D.

Uno studio del 2020 condotto su 5000 individui ha evidenziato una correlazione significativa tra la carenza di vitamina D e l'aumento delle patologie allergiche (Smith et al., 2020). Sembra che il nostro stile di vita moderno, con sempre più tempo trascorso al chiuso e minore esposizione alla luce solare, stia contribuendo alla carenza di vitamina D. Questo cambiamento nelle nostre abitudini potrebbe essere

uno dei fattori chiave che alimentano l'incremento delle malattie allergiche e dell'asma. La vitamina D è stata oggetto di numerose ricerche per le sue proprietà immunomodulanti. Regola le funzioni del sistema immunitario, sia adattivo che innato, ed è stato ipotizzato che possa inibire l'infiammazione delle vie aeree. Diversi studi hanno suggerito che la carenza di vitamina D è correlata a un aumento dell'infiammazione, a una ridotta funzionalità polmonare e a un maggior rischio di esacerbazioni nei pazienti asmatici. Potrebbe quindi la vitamina D essere uno degli strumenti chiave nella gestione dell'asma?

Ipotesi sulle interazioni tra vitamina D e asma

Ma qual è il vero legame tra vitamina D e asma? Il recettore della vitamina D è presente in vari tessuti e cellule del cor-

po umano, comprese le cellule dendritiche, che sono fondamentali per la risposta immunitaria. La vitamina D sembra modulare la risposta immunitaria influenzando la differenziazione delle cellule T regolatorie e migliorando la funzione della barriera epiteliale. Inoltre, alcuni studi suggeriscono che la vitamina D possa influenzare il decorso delle patologie allergiche, specialmente nelle situazioni in cui i linfociti Th2, coinvolti nelle risposte allergiche, giocano un ruolo cruciale.

Ma non è tutto. La vitamina D potrebbe anche migliorare l'efficacia della terapia anti-infiammatoria nei pazienti asmatici. Secondo Hansdottir et al. (2021), la vitamina D sembra potenziare il sistema immunitario e rafforzare le difese antivirali, come dimostrato da studi in vitro. Questo effetto ha una traduzione pratica anche nella realtà clinica: la somministrazione di supplementi di vitamina D per via orale a bambini con infezioni ricorrenti del tratto respiratorio ha mostrato, in alcune popolazioni con livelli molto bassi di vitamina D, una



riduzione significativa del numero di tali infezioni. Tuttavia, questo effetto non è stato riscontrato in maniera uniforme in tutti gli studi, e i risultati suggeriscono che il beneficio potrebbe essere limitato a specifici gruppi a rischio.

Inoltre, i benefici della vitamina D sono risultati particolarmente evidenti nei pazienti con una grave carenza di questa vitamina al basale.

Dati clinici significativi

Nel 2016, una revisione Cochrane aveva suggerito un possibile ruolo della vitamina D nella riduzione del rischio di esacerbazioni e nel miglioramento del controllo dell'asma. Tuttavia, una nuova revisione pubblicata nel 2023 ha cercato di chiarire ulteriormente l'efficacia e la sicurezza della somministrazione di vitamina D. I risultati, però, sono sta-

ti contrastanti. Su 20 studi analizzati, che includevano sia bambini che adulti, la somministrazione di vitamina D non ha dimostrato un effetto significativo nella riduzione delle esacerbazioni dell'asma trattate con corticosteroidi sistemici.

L'analisi dei sottogruppi non ha evidenziato differenze significative in base allo stato basale della vitamina D, alla dose supplementata, alla frequenza della somministrazione o all'età dei partecipanti.

Anche sul fronte degli eventi avversi, i risultati non sono stati conclusivi: sei studi hanno riportato reazioni avverse probabilmente correlate come ipercalcemia, ipervitaminosi D, calcoli renali, sintomi gastrointestinali e prurito lieve.

La revisione del 2023 ha quindi concluso che non ci sono prove sufficientemente solide per supportare l'integrazione sistematica di vitamina D nella gestione dell'asma, contrariamente a quanto inizialmente suggerito nel 2016.

CONCLUSIONI

Nonostante le evidenze attuali non giustifichino un uso diffuso della supplementazione di vitamina D nei pazienti asmatici, il quadro non è ancora del tutto chiaro. Studi in vitro suggeriscono che la vitamina D possa avere un ruolo importante, specialmente nei pazienti con asma grave e una significativa carenza di vitamina D. La domanda su come la vitamina D possa influenzare specifici sottogruppi di pazienti asmatici resta ancora aperta, e sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere appieno il potenziale terapeutico di questa vitamina.

Per ora, si raccomanda di monitorare i livelli di vitamina D nei pazienti asmatici con gli stessi criteri e le stesse soglie previste per la popolazione generale.

Il ruolo della vitamina D nel contesto dell'asma rappresenta un affascinante campo di studio della medicina moderna. È una storia che merita ulteriori capitoli, in attesa di risposte che ci portino più vicini a capire come sfruttare al meglio il potenziale di questa vitamina.



Vitamina D e stili di vita: strategie pratiche da raccomandare



Articolo a cura di:

Gianmarco Rea

*Medico di Medicina
Generale*

Segretario Regionale

SIMG Lazio

Segretario OMCEO

Latina

INTRODUZIONE

Agire sui fattori di rischio modificabili è uno tra gli obiettivi che ogni medico deve raggiungere con i propri pazienti, come d'altronde attuare strategie di prevenzione primaria è uno dei ruoli alla base della professione di Medico di Medicina Generale. Uno di questi fattori modificabili, affrontati anche dal Ministero della Salute nel 2015, è quello della prescrizione del corretto esercizio fisico con carico sulle strutture ossee, nonché la prescrizione di diete normocalciche rispetto al fabbisogno per età e l'eventuale supplementazione di vitamina D e/o calcio.

L'osteoporosi è una malattia ad elevato impatto sanitario e socio economico, che colpisce 4.4 milioni di persone in Italia, di cui l'80% sono donne in menopausa, nonché il 23% delle donne over 40 anni ed il 14% degli uomini over 60 anni. Abbiamo ravvisato pertanto la necessità di prevenire tale patologia e saper attuare strategie corrette nella gestione di questa patologia partendo dalle basi, ovvero dalle modifiche dello stile di vita e della dieta alimentare. Andiamo ad approfondire alcuni aspetti di questo pro-ormone, utile per mantenere la salute muscolo scheletrica:

Esposizione al sole

La luce solare è la fonte principale di vitamina D, perché i raggi UVB stimolano la pelle a produrla.

Fattori che influenzano la produzione di vitamina D attraverso il sole:

Latitudine geografica: Più si vive vicino all'equatore, maggiore è l'intensità dei raggi UVB. In aree più lontane (ad esempio il nord Europa), l'esposizione solare può essere insufficiente in inverno, in particolare al di sopra di 37°N di

latitudine, la sintesi di vitamina D attraverso la pelle è praticamente nulla durante i mesi invernali.

Stagione e orario: In inverno o nei mesi più freddi, l'angolo dei raggi solari è meno diretto, riducendo la produzione. È utile esporsi tra le 10:00 e le 15:00 nelle stagioni soleggiate, ai fini del metabolismo della vitamina D.

Durata: Per chi ha la pelle chiara bastano 15 minuti di esposizione su mani, braccia e viso 2-3 volte a settimana. Le persone con la pelle scura potrebbero aver bisogno di tempi più lunghi.

Superfici di copertura: Vestiti e creme solari riducono la sintesi di vitamina D. È importante un equilibrio tra protezione della pelle e produzione di vitamina D.

Inquinamento atmosferico: Smog e polveri sottili bloccano i raggi UVB, per cui l'esposizione utile ai raggi solari nelle città inquinate può essere ridotta.

Alimentazione

La dieta è una fonte secondaria di vitamina D, anche perché scarsamente presente negli alimenti, ma cruciale in caso di scarso sole.

Alimenti ricchi di vitamina D:

Pesce grasso in primis:

- Salmone (100g: circa 450 UI).
- Tonno in scatola (100g: circa 200 UI).
- Sgombro e aringhe (ancora più ricchi).

Funghi esposti ai raggi UV:

- Funghi selvatici e trattati artificialmente (200-500 UI per 100g). Tuttavia i funghi contengono vitamina D2 (ergocalciferolo), meno efficace della vitamina D3 (colecalciferolo) per il metabolismo umano.

Prodotti fortificati:

- Alcuni latti vegetali (soia, mandorla, avena) e latte vaccino;
- Cereali per colazione arricchiti con vitamina D.

Uova:

- Il tuorlo d'uovo fornisce circa 40 UI per uovo.

Olio di fegato di merluzzo:

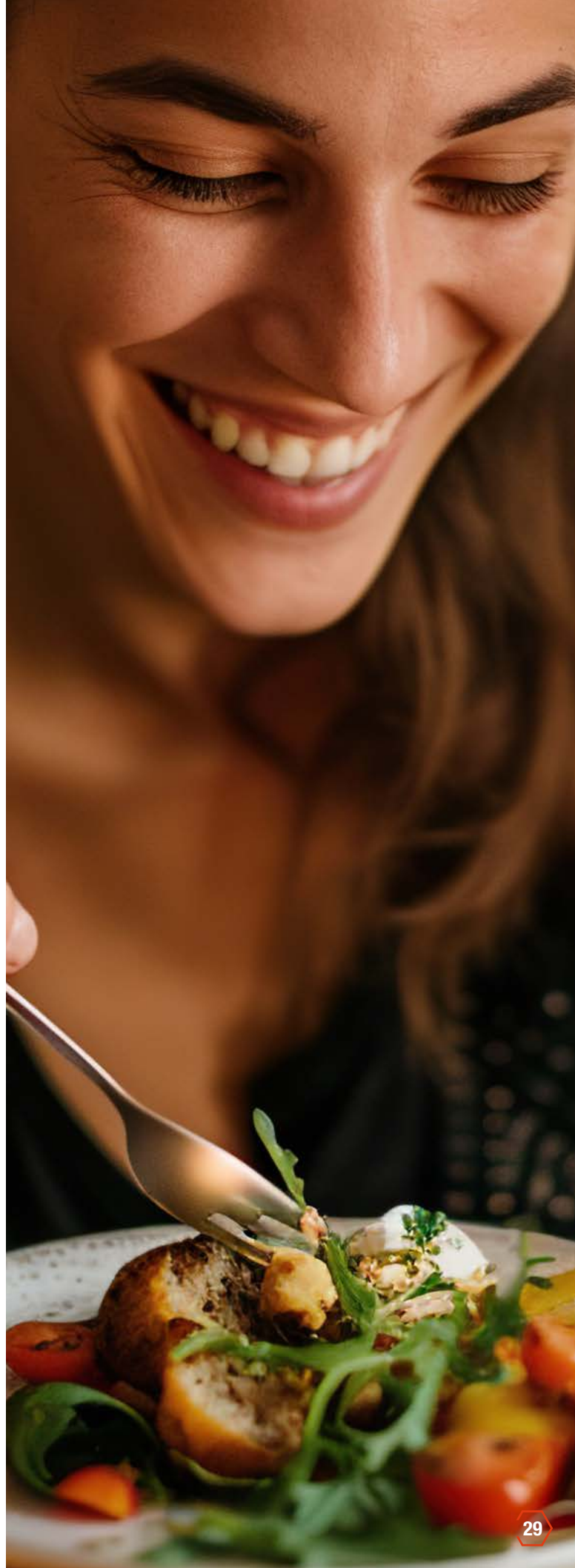
- Altamente concentrato (1 cucchiaino: circa 1.300 UI).

Consigli alimentari generali:

- Mangiare pesce almeno 2-3 volte a settimana;
- Consigliare prodotti fortificati se il paziente è vegetariano o vegano;
- Combinare alimenti ricchi di grassi con vitamina D (è liposolubile, quindi assorbe meglio in presenza di grassi).

Assorbimento ottimale di vitamina D:

- Assumere la vitamina D con i pasti, soprattutto con grassi sani (olio d'oliva, avocado, noci);
- Valutare la combinazione con altri integratori (ad esempio, vitamina K2, che aiuta a indirizzare il calcio nelle ossa e non nei tessuti molli).



Vitamina D e stili di vita

STRATEGIE PRATICHE

ESPOSIZIONE AL SOLE

ALIMENTAZIONE

CALCIO

ESERCIZIO FISICO

Calcio

Il calcio è fondamentale per la salute di ossa, denti, e muscoli, ed è ben regolato a livello ormonale dalla vitamina D, calcitonina, paratormone ed estrogeni. Talvolta, diete iperproteiche e vegane, nonché intolleranze al lattosio, possono minarne il corretto introito. Altri problemi clinici correlati ad un mancato apporto di calcio, sono con quei pazienti con pregressa chirurgia bariatrica, iperparatiroidi, con disturbi infiammatori intestinali, od in terapia cronica con glucocorticoidi.

Per mantenere livelli ottimali di calcio consigliamo:

Alimentazione ricca di calcio

Assumi regolarmente cibi che ne contengono quantità significative:

- Latte e derivati: Latte, yogurt, formaggi (preferibilmente magri o a basso contenuto di grassi);
- Verdure a foglia verde: Spinaci, cavolo riccio, bietola, rucola;
- Frutta secca e semi: Mandorle, sesamo, semi di chia;
- Pesci con le lisce: Sardine e acciughe;
- Alimenti fortificati: Latte vegetale (soia, mandorla, avena), tofu;
- Legumi: Fagioli, ceci e lenticchie.

Migliorare l'assorbimento

Per migliorare l'assorbimento del calcio:

- Avere adeguati livelli di Vitamina D: Essenziale per l'assorbimento del calcio nell'intestino;
- Attività fisica: L'esercizio con carico (camminata, corsa, pesi) migliora la densità ossea;
- Evitare eccesso di ossalati e fitati: Presenti in alcuni vegetali (spinaci, cereali integrali) possono legare il calcio, riducendone l'assorbimento;
- Limitare l'eccesso di sodio: Il sale può aumentare la perdita di calcio attraverso le urine.

Integrazione

Se necessario, assumere integratori:

- Carbonato di calcio;
- Citrato di calcio.

LIMITARE

l'assunzione di alimenti ricchi di calcio insieme ad alimenti ricchi di ossalati come spinaci, rape, legumi, prezzemolo, pomodori, uva, caffè, tè, perchè queste sostanze ne ridurrebbero l'assorbimento

gli alimenti integrali o ricchi di fibre perchè un giusto apporto è salutare, ma possono ridurre l'assorbimento di calcio

gli alcolici perchè diminuiscono l'assorbimento di calcio e riducono l'attività delle cellule che "costruiscono l'osso"



CONTENUTO DI CALCIO NEGLI ALIMENTI (mg/100g di prodotto)

ALIMENTO	mg
Nocciole secche	150
Alici fresche	148
Ceci secchi	142
Fagioli secchi	135
Agretti	131
Noci fresche	131
Latte scremato	125
Latte parz. scremato	120
Latte intero	119
Carciofi	86
Cornflakes	74
Fette biscottate	55
Uovo intero	48
Cavolfiore	44
Riso	24
Pasta di semola	22
Pasta all'uovo	22
Biscotti secchi	22
Pizza bianca	22
Pane	20
Parmigiano	1159
Pecorino	900
Caciocavallo	860
Provolone	720
Stracchino	567
Scamorza	512
Gorgonzola	401
Feta	360
Ricotta di vacca	295
Cioccolato al latte	262



Stile di vita generale

Esercizio fisico:

- L'attività fisica, soprattutto all'aperto, aiuta a mantenere il metabolismo attivo e migliora la sintesi della vitamina D.
- Gli esercizi con carico (es. camminata, corsa, pesi) migliorano la salute delle ossa, così come negli anziani aumenta la forza muscolare e diminuisce il rischio di cadute e fratture. Nell'infanzia ed in adolescenza, aiuta a raggiungere una maggiore densità dell'osso rispetto a chi rimane inattivo.

Peso corporeo:

- L'eccesso di peso può sequestrare la vitamina D nel tessuto adiposo, rendendola meno disponibile. Il dimagrimento può migliorarne i livelli circolanti.

Riduzione dello stress:

- Lo stress cronico aumenta i livelli di cortisolo, che può influenzare negativamente la disponibilità di vitamina D.

Approfondimento: vitamina D e sistema immunitario

La vitamina D ha numerosi effetti extra scheletrici, come a livello cardiovascolare, nelle infezioni respiratorie, sul microbiota intestinale ecc.

La vitamina D, inoltre, modula il sistema immunitario, riducendo l'infiammazione cronica da Th1 e Th17 e migliorando l'attività antinfiammatoria dei Th2 e Treg, migliorando la risposta contro le infezioni. Livelli ottimali sono associati a un rischio ridotto di:

- Raffreddori e influenze;
- Malattie autoimmuni (es. sclerosi multipla, artrite reumatoide);
- Patologie croniche come diabete e malattie cardiovascolari.

Combinazioni ideali consigliate, sconsigliate e da evitare al fine di un buon fabbisogno e assorbimento di calcio

CONSIGLIATO

assumere ogni giorno una **tazza di latte** (200 ml), meglio se parzialmente scremato

assumere ogni giorno uno spuntino con uno **yogurt naturale o alla frutta** (125) o un **frullato di frutta e latte**

assumere ogni giorno almeno 1,5 l di **acqua**, possibilmente ricca di calcio

assumere una volta alla settimana **formaggio** (100g di formaggio fresco come mozzarella, crescenza, quartirolo, ecc. o 60g di formaggio stagionato come grana, parmigiano, fontina, provolone, ecc.)

assumere tre volte alla settimana **pesci ricchi di calcio** (alici, calamari, polpi, crostacei o molluschi, ecc.)

DA EVITARE

l'abuso del **sale da cucina e di cibi ricchi di sodio** (insaccati, dadi da brodo, alimenti in scatola o in salamoia): il sodio in eccesso fa aumentare la perdita di calcio con l'urina

consumare un'elevata **quantità di proteine** perché aumentano l'eliminazione di calcio con le urine

CONCLUSIONI

Seguendo queste strategie integrate, nonché consigliando modifiche dello stile di vita ai nostri pazienti, potremmo essere in grado di garantire livelli ottimali di vitamina D per supportare lo stato muscolo scheletrico in maniera ottimale.

Algodistrofia: stato dell'arte e ruolo dei bifosfonati

Algodistrofia e farmaci

Seconda parte



Articolo a cura di:

Marco Basso

Medico

Specialista

in Ortopedia

e Traumatologia,

Humanitas

Research Hospital

di Rozzano (MI)



Articolo a cura di:

Lucia Muraca

MMG Esperto in

Medicina del Dolore

Macroarea Fragilità

SIMG-Coordinatore

Progetto Dolore

Referente AISD

Calabria

INTRODUZIONE

L'algodistrofia, o **Sindrome Dolorosa Regionale Complessa (CRPS)**, è una condizione cronica caratterizzata da dolore sproporzionato rispetto all'evento scatenante, spesso un trauma o una chirurgia. Coinvolge **alterazioni motorie, sensoriali, vasomotorie e trofiche** che richiedono un trattamento personalizzato e multidisciplinare. A seguire i trattamenti suddivisi per classe farmacologica:

FANS e corticosteroidi

I **FANS** e i **corticosteroidi** giocano un ruolo nella gestione della **CRPS acuta** grazie alla loro capacità di contrastare l'infiammazione, un meccanismo chiave nella patogenesi della malattia. I **FANS** riducono la produzione di prostaglandine pro-infiammatorie, alleviando così dolore, edema e ipersensibilità associati all'infiammazione post-traumatica. Tuttavia, l'efficacia è spesso limitata alle fasi iniziali e

deve essere monitorata per minimizzare effetti collaterali gastrointestinali e renali [Ferraro et al., *Lancet Neurology*, 2024].

I **corticosteroidi**, come il **prednisone**, hanno mostrato una **migliore efficacia** nei primi mesi, modulando la risposta immunitaria e riducendo la produzione di citochine pro-infiammatorie come **IL-6** e **TNF- α** . Studi recenti suggeriscono che un utilizzo precoce può migliorare la mobilità articolare e ridurre l'**edema** e l'**eritema** nelle fasi acute della **CRPS** [van den Berg et al., *Eur J Pain*, 2022]. Tuttavia, l'efficacia

dei corticosteroidi diminuisce con la **cronicizzazione della malattia**, rendendo necessaria una terapia personalizzata e combinata con riabilitazione fisica per risultati ottimali [Ferraro et al., *Lancet Neurology*, 2024].

Anticonvulsivanti

Gli **anticonvulsivanti**, come **gabapentin** e **pregabalin**, sono utilizzati per il trattamento della **CRPS** con l'obiettivo di ridurre il **dolore neuropatico** e modulare l'**ipersensibilità centrale**. Uno studio randomizzato controllato ha valutato l'efficacia del **gabapentin** nei pazienti con CRPS, riportando un miglioramento significativo del dolore solo nel 17% dei pazienti trattati rispetto al 4% nel gruppo placebo (RR 4,0; IC 95%: 0,9–17,8), ma con evidenze di **bassa certezza** a causa del rischio di bias e della dimensione ridotta del campione [Ferraro et al., *Cochrane Database Syst Rev*, 2023]. Per quanto riguarda il **pregabalin**, uno studio osservazionale ha indicato una riduzione del **dolore riferito** e dell'**allodinia**, con benefici particolari nei pazienti con caratteristiche di dolore neuropatico prevalente, sebbene i dati specifici per la CRPS siano ancora limitati [Mangnus et al., *Journal of*

Pain Research, 2023]. Tuttavia, l'efficacia complessiva degli anticonvulsivanti nella CRPS rimane incerta, con **piccoli miglioramenti del dolore** spesso accompagnati da effetti collaterali come **sonnolenza**, **vertigini** e **affaticamento cognitivo**.

Nonostante queste limitazioni, l'impiego degli anticonvulsivanti rappresenta una scelta terapeutica razionale nei pazienti con **CRPS neuropatica**, specialmente nei casi in cui il dolore è resistente ai trattamenti convenzionali, supportando un approccio **personalizzato e monitorato** per ottimizzare i risultati clinici [Ferraro et al., *Lancet Neurology*, 2024].

Antidepressivi triciclici

Gli **antidepressivi triciclici (TCA)**, come **amitriptilina** e **nortriptilina**, rappresentano un'opzione terapeutica per il trattamento del **dolore neuropatico** nella CRPS, grazie al loro effetto di **inibizione del reuptake di serotonina e noradrenalina** e alla modulazione della **trasmissione del dolore** a livello centrale. Uno studio specifico per la CRPS ha evidenziato che l'amitriptilina, somministrata a dosi ti-



tolate fino a 50 mg al giorno, ha determinato un **miglioramento significativo del dolore** in una sottopopolazione di pazienti con CRPS di tipo I, sebbene l'evidenza sia limitata da dimensioni ridotte del campione e mancanza di gruppi di controllo rigorosi [Ferraro et al., *Cochrane Database Syst Rev*, 2023]. L'amitriprilina agisce nel dolore neuropatico con due distinti meccanismi d'azione: uno direttamente sul pain generator del sito ectopico inibendo i canali del sodio e l'altro a livello sinaptico spinale con effetto di modulazione.

Un'ulteriore revisione delle linee guida suggerisce che i TCA sono particolarmente indicati nei pazienti con **dolore neuropatico cronico e disturbi del sonno**, mostrando effetti benefici anche sulla **qualità del riposo** e sulla **funzione generale** nei pazienti con CRPS [Mangnus et al., *Journal of Pain Research*, 2023]. Tuttavia, i TCA sono spesso associati a **effetti collaterali** come **sonnolenza, secchezza delle fauci, e ipotensione ortostatica**, che richiedono un'attenta titolazione e monitoraggio, specialmente nei pazienti anziani o con comorbidità cardiovascolari.

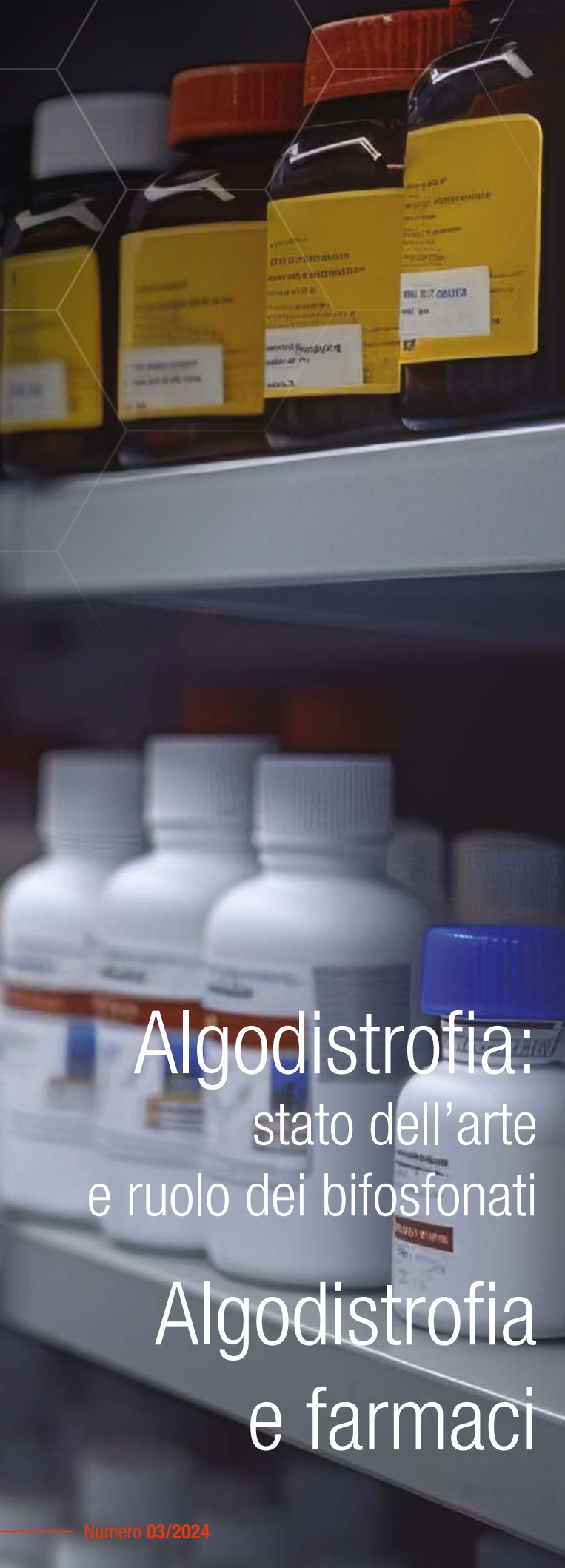
Nonostante la necessità di ulteriori studi di alta qualità specifici per la CRPS, l'amitriptilina rimane una delle scelte farmacologiche di prima linea nei pazienti con **dolore persistente di tipo neuropatico** associato alla sindrome, come raccomandato dalle linee guida cliniche esistenti [Ferraro et al., *Lancet Neurology*, 2024].

Bifosfonati

La terapia farmacologica che ha mostrato una promettente efficacia nella **fase precoce** della CRPS è rappresentata dai **bifosfonati**, in particolare il **neridronato**. I bifosfonati sono una classe farmacologica omogenea nella struttura chimica ma differente nelle caratteristiche farmacocinetiche, nella **capacità di legarsi ai cristalli di idrossiapatite** e nell'effetto **antiriassorbitivo**. Il neridronato è l'unico bifosfonato ad aver ottenuto l'indicazione specifica da AIFA per il trattamento della **CRPS-I** in fase precoce.

Neridronato e somministrazione intramuscolare

Studi clinici randomizzati e controllati hanno dimostrato che il **neridronato**, somministrato per via **endovenosa** in quattro infusioni ad alte dosi in breve tempo, può ridurre significativamente **dolore, edema e funzionalità compromessa** nei pazienti con CRPS [Ferraro et al., *Lancet Neurology*, 2024]. Recentemente, uno studio multicentrico ha esplorato l'**utilizzo intramuscolare** di neridronato alla dose di 25 mg al giorno per 16 giorni. Anche con questa via di



Algodistrofia: stato dell'arte e ruolo dei bifosfonati

Algodistrofia e farmaci

somministrazione si è osservata una significativa riduzione di dolore, edema e allodinia rispetto al placebo, con miglioramenti rilevati già a 30 giorni dall'inizio della terapia. La via intramuscolare rappresenta un'opzione pratica, poiché facilita la somministrazione domiciliare, aspetto rilevante per migliorare l'aderenza terapeutica nei pazienti.

Clodronato e altri bifosfonati

L'efficacia del clodronato nella CRPS, seppur utilizzato nella pratica clinica, è supportata da evidenze meno robuste rispetto al neridronato. Le vie di somministrazione disponibili includono quella orale, endovenosa e intramuscolare, ma mancano studi controllati di alta qualità che ne dimostrino l'efficacia nella CRPS. Pertanto, l'impiego del clodronato è da considerarsi off-label.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione dei bifosfonati si basa sulla capacità di inibire l'attività osteoclastica, riducendo il riassorbimento osseo e prevenendo la perdita di densità ossea, particolarmente rilevante nella CRPS, dove è frequente un'osteoporosi localizzata. Inoltre, alcune evidenze suggeriscono che i bifosfonati possano esercitare un effetto anti-infiammatorio, modulando la produzione di mediatori infiammatori come IL-6 e TNF- α [Mangnus et al., *Journal of Pain Research*, 2023]. Tuttavia, questo aspetto richiede ulteriori conferme nei pazienti con CRPS.

Pamidronato

L'utilizzo del pamidronato, un altro bifosfonato somministrato per via endovenosa, è stato esplorato in studi preliminari. Questi studi hanno riportato risultati promettenti, con una riduzione del dolore e un miglioramento della mobilità dell'arto colpito. Tuttavia, l'evidenza disponibile è limitata, e sono necessari ulteriori studi di alta qualità per confermare l'efficacia del pamidronato e confrontarlo con il neridronato [Ferraro et al., *Cochrane Database Syst Rev*, 2023].

Tempistica di somministrazione

L'efficacia dei bifosfonati è strettamente correlata alla tempistica di somministrazione. L'inizio del trattamento nelle prime fasi della malattia (entro 6 mesi dall'insorgenza) è associato a un miglioramento più significativo degli esiti clinici, mentre l'efficacia diminuisce con la progressione della CRPS. Questo aspetto sottolinea l'importanza di una diagnosi tempestiva e di un intervento precoce per mas-

simizzare i benefici terapeutici [Ferraro et al., *Lancet Neurology*, 2024].

Altri trattamenti

Oltre ai farmaci, il trattamento della CRPS include terapie fisiche e occupazionali, essenziali per migliorare la mobilità e ridurre la disabilità. La **fisioterapia** gioca un ruolo fondamentale, specialmente nelle fasi iniziali, attraverso esercizi di mobilizzazione precoce e delicata per prevenire l'atrofia muscolare e ristabilire la funzionalità articolare. La **terapia occupazionale** aiuta a recuperare le abilità necessarie per le attività quotidiane.

La **terapia dell'immaginazione motoria graduata (GMI)** e la **terapia dello specchio** sono tecniche validate per migliorare la funzione motoria e ridurre il dolore. La GMI segue una sequenza graduale che include il riconoscimento della lateralità, l'immaginazione motoria esplicita e la terapia dello specchio, utilizzando illusioni visive per ingannare il

cervello nel percepire movimenti indolori. Queste tecniche agiscono sul rimodellamento corticale alterato tipico della CRPS. La **gestione interdisciplinare** è cruciale e prevede la collaborazione di specialisti in fisioterapia, terapia occupazionale, psicologia del dolore e medicina del dolore. Questo approccio integrato affronta sia il dolore che la disabilità fisica e le componenti psicologiche della malattia. Tecniche come la desensibilizzazione progressiva mirano a ridurre l'ipersensibilità e a ristabilire un uso funzionale dell'arto colpito.

L'uso di **tecniche di neuromodulazione**, come la stimolazione del midollo spinale (SCS) e la stimolazione del ganglio della radice dorsale (DRG), è riservato ai casi refrattari ad altri trattamenti. La stimolazione del ganglio dorsale, in particolare, ha dimostrato una maggiore efficacia nella CRPS localizzata rispetto alla SCS. Questi interventi richiedono un'attenta selezione dei pazienti e devono essere eseguiti in centri specializzati dopo un'approfondita valutazione dei rischi e dei benefici.

CONCLUSIONI

La CRPS rappresenta una sfida clinica significativa a causa della sua complessità diagnostica e della comprensione incompleta dei meccanismi patogenetici sottostanti. L'utilizzo dei **criteri di Budapest** ha migliorato la capacità diagnostica, ma la variabilità clinica continua a complicare l'inquadramento della patologia, rendendo essenziale un riconoscimento precoce dei sintomi.

Il **Medico di Medicina Generale** svolge un ruolo strategico nel rilevare i sintomi sentinella (dolore sproporzionato, edema, allodinia e alterazioni vasomotorie) e nell'indirizzare tempestivamente il paziente a specialisti, garantendo un trattamento precoce che può prevenire la cronicizzazione e l'evoluzione distrofica.

Fra le classi farmacologiche utilizzate nel trattamento, i **bifosfonati** hanno ottenuto risultati clinici soddisfacenti e offrono una promettente opzione di trattamento, anche se ulteriori studi sono necessari per ottimizzare la gestione di questa complessa sindrome. I dosaggi devono essere elevati e somministrati in un breve lasso di tempo e il neridronato, al momento, è l'unico farmaco ad avere ottenuto il riconoscimento di AIFA per l'impiego specifico nell'algodistrofia.

L'approccio alla CRPS deve essere **multidisciplinare**, integrando gestione farmacologica, fisioterapia, supporto psicologico e tecniche avanzate come la neuromodulazione nei casi refrattari.



VITAMINA D: A CHI DOSARLA E QUANDO, SCELTA DELLA FORMULAZIONE

- Bertoldo F, Cianferotti L, Di Monaco M et al. Definition, Assessment, and Management of Vitamin D Inadequacy: Suggestions, Recommendations, and Warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMS). *Nutrients* 2022; 14: 4148. doi: org/10.3390/nu14194148
- Demay MB, Pittas AG, Bikle DD et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2024; 109: 1907–1947
- Fassio A, Gatti D, Rossini M et al. Pharmacodynamics of Oral Cholecalciferol in Healthy Individuals with Vitamin D Deficiency: A Randomized Open-Label Study. *Nutrients* 2021;13:2293. doi: 10.3390/nu13072293.
- Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA et al. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. *Endocr Rev* 2024;45:625–654. doi: 10.1210/edrv/bnae009
- Nota 96. Available online: <https://aifa.gov.it>

IL SUPPLEMENTO DI CALCIO: QUANDO, A CHI E COME

1. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Nutrient Data Laboratory. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 28 (Slightly Revised);
2. *Nutrients* 2019, 11, 1606; doi: 10.3390/nu11071606 - Calcium Intake and Health;
3. *Osteoporos Int* (2017). 28(12), 3315–3324 - Global dietary calcium intake among adults: a systematic review;
4. The third Italian National Food Consumption Survey, INRAN-SCAI 2005–06--part 1: nutrient intakes in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 21(12):922–32. doi: 10.1016/j.numecd.2010.03.001;
5. Wasilewski GB, Vervloet MG and Schurgers LJ (2019) The Bone—Vasculature Axis: Calcium Supplementation and the Role of Vitamin K. *Front. Cardiovasc. Med*. 6:6. doi: 10.3389/fcvm.2019.00006;
6. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline;
7. Galas A, Augustyniak M, Sochacka-Tatara E. Does dietary calcium interact with dietary fiber against colorectal cancer? A case-control study in Central Europe. *Nutr J*. 2013;12:134;
8. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 33, No. 5, May 2018, pp 803–811 DOI: 10.1002/jbmr.3375, Calcium and Vitamin D Supplementation Are Not Associated With Risk of Incident Ischemic Cardiac Events Death: Findings From the UK Biobank Cohort;
9. *Internal and Emergency Medicine* (2019) 14:85–102 doi.org/10.1007/s11739-018-1874-2 Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures Kelvin Li, Xia-Fang Wang, Ding-You Li, Yuan-Cheng Chen, Lan-Juan Zhao, Xiao-Gang Liu, Yan-Fang Guo, Jie Shen, Xu Lin, Jeffrey Deng, Rou Zhou & Hong-Wen Deng (2018) The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: a review of calcium intake on human health, *Clinical Interventions in Aging*, 2443–2452, DOI: 10.2147/CIA.S157523 - doi.org/10.2147/CIA.S157523.
10. Trailokya A, Srivastava A, Bhole M, Zalte N. Calcium and Calcium Salts. *J Assoc Physicians India*. 2017 Feb;65(2):100–103. PMID: 28457049.
11. Buckley, Mitchell S. PharmD; LeBlanc, Jaclyn M. PharmD; Cawley, Michael J. PharmD. Electrolyte disturbances associated with commonly prescribed medications in the intensive care unit. *Critical Care Medicine* 38(6):p S253–S264, June 2010. | DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181d-da0be
12. Manuale Merck – 19° versione

IPOVITAMINOSI D: INTEGRARE O INDAGARE?

1. Gatti D, Viapiana O, et al. *Reumatismo* 2014
2. Tang BM et al, a metanalysis, *Lancet* 2007
3. MacLaughlin J et al, *J Clin Invest* 1985
4. Manson JE et al, *N England J Med*, 2016
5. Bertoldo F, Gatti D et al, raccomandazioni SIOMMS
6. Adami S et al, Guidelines on prevention and treatment of Vitamin d deficiency. *Reumatismo* 2011; 63:129–47
7. AGS workgroup on Vitamin D supplementation. *J Am Geriatric Society* 2016
8. Avenell A, 2014. *A Cochrane Database Syst Rev*
9. Commissione intersocietaria per l'osteoporosi

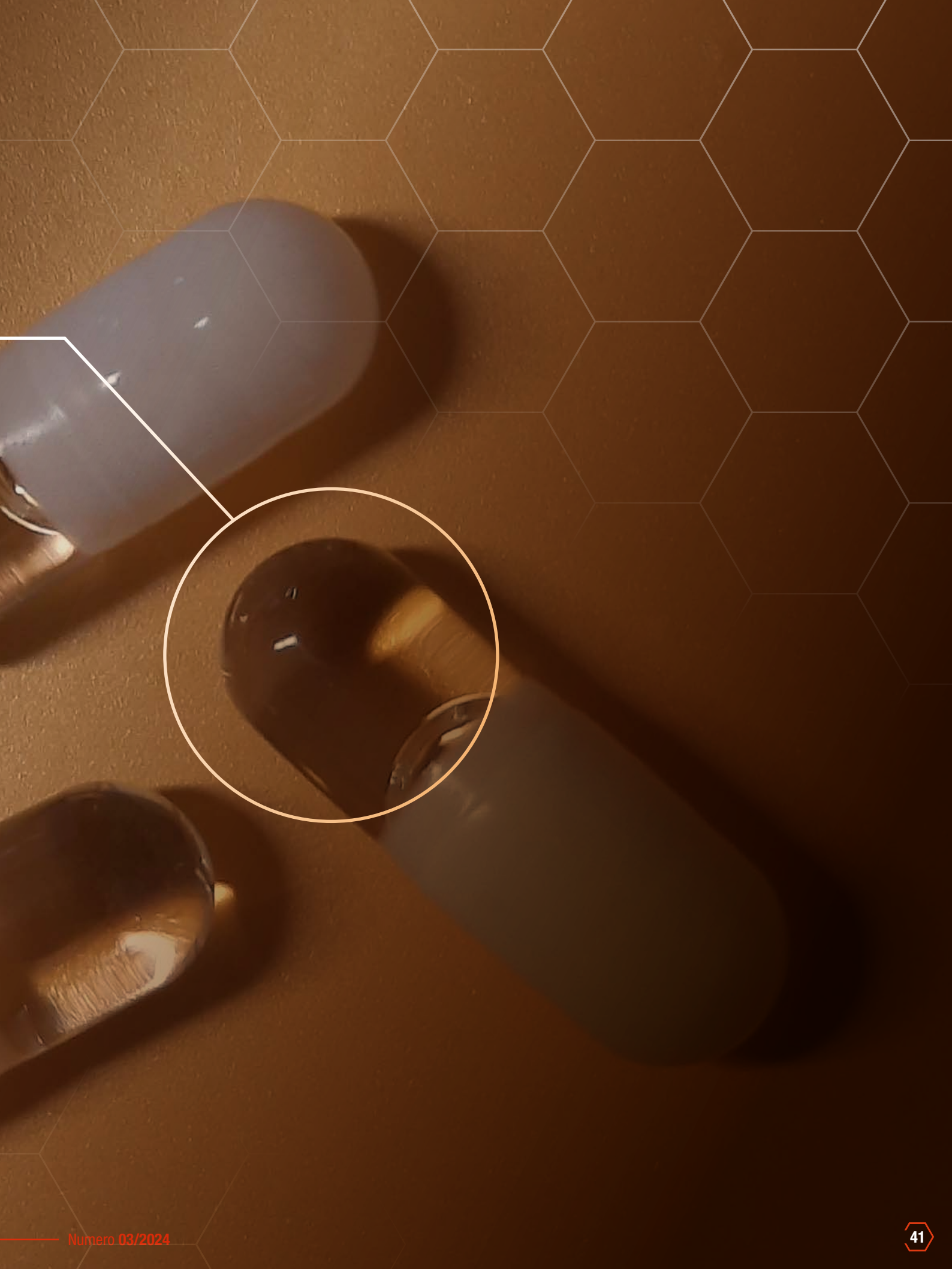
FOCUS SU ASMA E VITAMINA D: BENEFICIO CLINICO O STATISTICO?

1. Vitamin D for the management of asthma Anne Williamson, Adrian R Martineau, Aziz Sheikh, Dabid Jolliffe, Chris J Griffiths *Cochrane Database Syst Rev* 2023 Feb 6;2(2):CD011511.
2. Progetto Mondiale Asma Linee Guida Italiane per la diagnosi ed il trattamento dell'asma. Adattamento italiano delle linee guida internazionali GINA

ALGODISTROFIA: STATO DELL'ARTE E RUOLO DEI BIFOSFONATI (SECONDA PARTE) ALGODISTROFIA E FARMACI

- FerraroMC, CashinAG, WandBM, SmartKM, BerrymanC, MarstonL, MoseleyGL, McAuleyJH, O'ConnellNE. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome- an overview of systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 6. Art. No.: CD009416. DOI: 10.1002/14651858.CD009416.pub3.
- Michael C Ferraro, Neil E O'Connell, Claudia Sommer, Andreas Goebel, Janet H Bultitude, Aidan G Cashin, G Lorimer Moseley, James H McAuley. Complex regional pain syndrome: advances in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* 2024; 23: 522–33
- Corinne van den Berg, Pim N. de Bree, Frank J. P. M. Huygen, Jitske Tiemensma. Glucocorticoid treatment in patients with complex regional pain syndrome: A systematic review. *Eur J Pain*. 2022;26:2009–2035. DOI: 10.1002/ejp.2025
- Alaa Abd-Elsayeda, Cain W. Starkb, Natasha Topolukb, Mir Isaamullahb, Paul Uzodinmab, Omar Viswanathc, Michael J. Gyorfia, Osama Fattouhd, Kevin C. Schlidte and Omar Dyarab. A brief review of complex regional pain syndrome and current management. *Annals of Medicine* 2024, VOL. 56, NO. 1, 2334398. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2334398>
- Thomas JP Mangnus, Maaike Dirckx, Frank JPM Huygen. Different Types of Pain in Complex Regional Pain Syndrome Require a Personalized Treatment Strategy. *Journal of Pain Research* 2023;16 4379–4391
- Fahad S. Alshehri, Pharm.D, MSc, PHD. The complex regional pain syndrome: Diagnosis and management strategies. *Neurosciences* 2023; Vol. 28 (4): 211–219. doi: 10.17712/nsj.2023.4.20230034
- R. Norman Harden, MD,Candida S. McCabe, PhD, Andreas Goebel, MD, Michael Massey, DO, Tolga Suvar, MD, Sharon Grieve, DPhil, and Stephen Bruhl, PhD. Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 5th Edition. *Pain Medicine*, 23(S1), 2022, S1–S53. <https://doi.org/10.1093/pm/pnac046>

Vitamina D: necessità, benefici e strategie di supplementazione



Progetto sponsorizzato da

