Pillole di buona pratica clinica

Quesito Un basso stato vitaminico D si associa a ben note patologie ossee, ma anche a tante altre patologie e a maggior mortalità. Ciò ha fatto raccomandare supplementazioni per raggiungere livelli *ottimali*, e fiorire un ricco mercato di farmaci, integratori, misurazioni. C'è conferma dalle prove?

148-149/2017-18

Fonte (F)1. Autier P et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:76. // **F2.** Shah S et al. Serum 25OHD insufficiency in search of a bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:2321.

MMG Silvia Muggia, 1° PreSST di Milano

La vit. D ha ruolo chiave nel bilancio di calcio, fosforo, struttura ossea. È stata oggetto di crescente interesse, perché studi ecologici e osservazionali hanno mostrato associazioni tra bassi livelli di 25OHD, indicatore dello stato vitaminico D, e aumentati rischi di cancro, malattie cardiovascolari/CV, neurodegenerative, diabete, infezioni e morte.
Il rapporto tra 25OHD e salute, però, è influenzato da molti fattori: stagionalità, latitudine, età, sesso, adiposità, fumo, attività fisica, dieta, farmaci... e studi osservazionali non possono controllare tutti gli effetti confondenti (anche non noti).
La lista di patologie associate a bassa 25OHD ha continuato a crescere e Società specialistiche come l'International Osteoporosis Foundation/IOF, nonché otto Società specialistiche italiane[1], hanno proposto **valori ottimali tra 30 e 50 ng/ml**[a] **che farebbero classificare l'80% della popolazione in stato di *insufficienza*** (<30 ng/ml, di cui definiscono già ***deficienza*** la quota <20 ng/ml)[2].
Prima di accettare questa conclusione, i risultati degli studi osservazionali vanno confermati da ricerche di disegno più valido, come gli RCT, che eliminano l'influenza di fattori di confondimento mal misurati, mal corretti o non noti.

Vit. D e patologie [F1]: revisione sistematica di RCT

Questa revisione inlcude le sette più recenti metanalisi, e altri 84 RCT. Comprende ~100.000 partecipanti, trattati con varie dosi di vit. D2 e D3, più alte nei RCT iniziati dopo il 2000. Escludendo il grande RCT WHI, nei ¾ degli altri i livelli raggiunti nei gruppi con Vit. D erano ≥30 ng/ml.
La Tabella 1 mostra che **nei RCT i risultati** sulla prevenzione di malattie o morti CV **sono nulli**.
Inoltre in quasi tutti gli RCT i supplementi **non hanno influenzato** i livelli di **lipidi** aterogeni, né **PCR**, né **citochine infiammatorie**.
Solo il 4% degli esiti sul **metabolismo glicidico** valutati negli RCT depone per un effetto benefico dei supplementi. I 4 RCT con ≥100 partecipanti, ≥1anno di

Tab. 1 – Metanalisi dei RCT su supplementi di vit. D ed esiti non scheletrici [F1, modif.]

	RCT n.	n. partecip. (arrotond.)	Durata anni	Δ suppl. vit. D vs controllo	RCT con Δ signif. a favore vit. D
Malattie CV	4	41.000	1-5	RR 0,99 (0,89-1,09)	**0**
Infarto miocardico	6	40.000	1-7	RR 1,02 (0,93-1,13)	**0**
Ictus	6	40.000	1-7	RR 1,05 (0,88-1,25)	**0**
Mortalità CV	7	42.000	1-7	RR 1,02 (0,91-1,13)	**0**
Ca. mammario	1	36.000	7	esiti con miglior. signif.	**0**
Tumori benigni seno	1	36.000	7	esiti con miglior. signif.	**0**
Ca. colonretto	2	39.000	5-7	esiti con miglior. signif.	**0**
Ca. cute non melan.	1	36.000	7	esiti con miglior. signif.	**0**
Incid. tutti i tumori	3	40.000	4-22	esiti con miglior. signif.	**0**
Mortalità cancro	3	39.000	1-7	RR 0,89 (0,78-1,02)	**0**
Mortalità totale	30	62.000	1-7	RR **0,96** (0,93-1,00)	**0**
Mortalità totale	50	94.000	1-7	RR **0,95** (0,92-0,99)	**0**
Mortalità totale	8	70.500	3	RR **0,93** (0,88-0,99)	**0**
Equilibrio	3	413	<1-2	ES* **–0,20** (–0,39-0,01)	**0**
Test *up and go*	3	550	<1-2	ES **–0,19** (–0,35-0,02)	**0**
Forza gamba prox.	11	1.250	fino 5 anni	ES 0,11 (–0,01-0,22)	**0**
Forza stretta mano	7	3.650	fino 5 anni	ES **–0,02** (–0,15-0,11)	**0**

* ES=effect size, entità della forza di un fenomeno. Per convenzione: un ES 0,2 è piccolo, 0,5 medio, 0,8 grande. **Nella funzione fisica** l'ES di **supplementi vit. D** è modesto e **tende a sfavore**.

Risposta **No**. Gli RCT non confermano gli studi osservazionali. Il decorso di malattie e processi infiammatori connessi può esser causa di carenze di vit. D, non viceversa.
Lievi riduzioni di mortalità da supplementi sembrano limitate ad anziani ricoverati o in stato di dipendenza, con deficienze dovuti all'età e allo stile di vita.

Si ringrazia RegioneLombardia

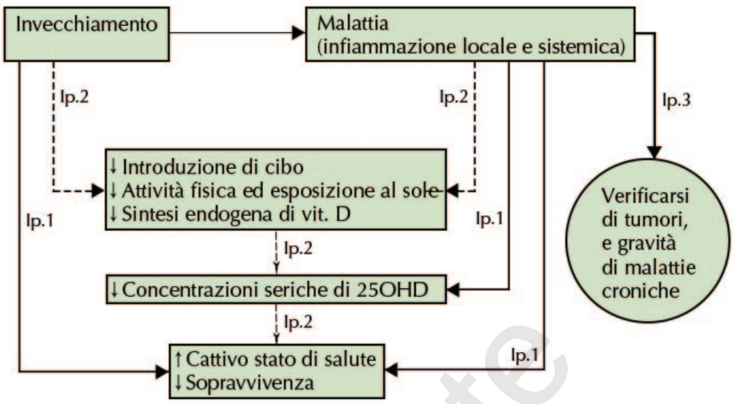
© almeare sanità e salute

durata e 25OHD ≥30 ng/ml hanno avuto **risultati nulli**. Non vi è stata riduzione dell'Hb glicata, in pazienti con o senza diabete, neppure nei RCT più lunghi, o con dosi di ~4.000 UI al dì.
I supplementi **non si associano con meno tumori**, neppure del **colonretto**, l'unico in cui gli studi osservazionali suggerivano protezione. Invece alti livelli di 25OHD **potrebbero aumentare tumori a pancreas** e **prostata**.
Prima degli antibiotici, alte dosi di vit. D erano usate nella **tbc**, ma gli RCT hanno dato **esiti nulli**.
La maggior parte degli RCT con vit. D per prevenire o accelerare la guarigione di **infezioni** ha avuto **risultati nulli**. Come pure degli RCT per migliorare l'**umore**. E degli RCT sulla **funzione fisica**.
Come interpretare i **lievi benefici sulla mortalità totale** (**RR** da **0,93** a **0,96**) rilevati nelle metanalisi? Una possibile spiegazione è che molti RCT riguardavano anziane istituzionalizzate, tra cui sono probabili casi gravi di deficienza (<12 ng/ml), che possono in effetti beneficiare di supplementi per ridurre cadute e fratture. Per altro la mortalità non mostra un effetto-dose e sembra che basse dosi standard (<800 UI al dì) abbiano avuto effetti maggiori di dosi più alte: ad es. nel grande RCT WHI una dose di 400 UI al dì si è associata al 9% di riduzione di mortalità. Due revisioni sistematiche della mortalità totale non mostrano differenze tra vit. D associata a calcio o usata da sola [3,4].
Per spiegare i risultati nulli alcuni ipotizzano durate insufficienti degli RCT o supplementi a dosi troppo basse. Tuttavia parecchi degli RCT più recenti con risultati nulli hanno scelto donne con bassi livelli basali di 25OHD trattate con alte dosi (≥2000 UI al dì), ottenendo livelli ≥30 ng/ml in ¾ dei trial, ma senza risultati più convincenti.
L'associazione di ipovitaminosi D con un gran numero di patologie insieme all'assenza di effetto dei supplementi su incidenza, gravità e decorso delle malattie suggerisce un'altra plausibile spiegazione:

bassi livelli di 25OHD **non sono causa**,
ma **<u>conseguenza</u> della malattia**

Sarebbero dunque un **marker biologico di cattiva salute**, con accumulo e gravità di disordini. Vari studi osservazionali supportano l'ipotesi. Ad es. in un'ampia coorte danese di anziani la sopravvivenza complessiva decresceva insieme alla 25OHD [5], ma correzioni per patologie concomitanti, stile di vita e fragilità (che si associa a bassa 25OHD) hanno ridotto e infine annullato la significatività. Le correzioni hanno dato risultati simili in altri ampi studi prospettici. La Fig. 1 mostra i processi possibili.

Fig. 1 [12, modif.]



Linee continue = effetti di invecchiamento, malattie, infiammazione. Tratteggiate = loro effetti indiretti.
Ipotesi (<u>Ip</u>) <u>1</u>: invecchiamento è associato a malattie, spesso associate con infiammazione locale e sistemica, mortalità. Età e infiammazione peggiorano malattie, sopravvivenza e livelli 25OHD.
<u>Ip. 2</u>: invecchiamento e malattia riducono sintesi di vit. D e peggiorano nutrizione e stile vita –> deficit 25OHD e peggioramento malattie e sopravvivenza.
<u>Ip. 3</u>: l'infiammazione aumenta le malattie croniche; insieme riducono livelli di 25OHD = associazione statistica.

Cattiva salute, infiammazione e vit. D

Un meccanismo comune con cui stile di vita e malattie condizionano i livelli di 25OHD può essere l'**infiammazione sistemica**, frequente in fumatori, sedentari, fragili, con obesità, diabete, malattie CV, infezioni acute o croniche... Vi sono crolli di 25OHD in gravi condizioni acute di insufficienza multiorgano, come in unità di terapia intensiva o in sostituzioni d'anca/ ginocchio, pancreatite acuta, scompenso cardiaco. I livelli di TNFα o PCR sono inversamente correlati alla 25OHD [6]. Ma dare vit. D non influisce sui processi infiammatori o sulle condizioni che li generano.
Anche il cancro è favorito da lesioni infiammatorie locali, e spesso progredisce nel contesto dell'infiammazione che coinvolge tumori e tessuti circostanti.
Anche il cancro colorettale si associa con forti processi infiammatori; bassi livelli di 25OHD possono indicare disordini infiammatori che li favoriscono (es. coliti croniche, adenomi).
Ricerche future verificheranno queste ipotesi.

Conclusioni di F1. Molti studi prospettici hanno mostrato associazione tra bassi livelli di 25OHD e malattie non scheletriche, ma altrettanti RCT non l'hanno confermata. Dunque l'associazione non sembra causale, ma può esser dovuta ai processi infiammatori presenti nei disordini di salute.

Cosa concludono altre recenti revisioni?

Per i **tumori** la revisione di un gran numero di studi osservazionali e RCT [7] conclude che le lacune nelle conoscenze scientifiche non consentono di raccomandare supplementi di vit. D per prevenire i tumori, anche perché potrebbero esserci effetti contrastanti (alti livelli di 25OHD si associano con minor rischio di ca. colorettali e vescicali, ma con maggior rischio di ca. prostatici e forse pancreatici).
Per il **rischio CV**, la revisione [8] ritiene prematuro raccomandare supplementi. Infatti, al contrario degli studi osservazionali, le metanalisi di RCT non di-

mostrano miglioramenti in PA, Hb glicata, parametri lipidici,... "suggerendo che il legame tra deficienza di vit. D e malattie CV possa essere **un epifenomeno**". Persino su **esiti ossei** i vantaggi della vit. D senza calcio sembrano discutibili, in particolare per la frattura di femore [9] , la più importante.

A che livelli di 25OHD c'è rischio per l'osso? [F2]

Le Società specialistiche parlano d'insufficienza per livelli di 25OHD <30 ng/ml, e deficienza da <12 (o già da <20 per le Società italiane). Poiché così in Australia il 75% della popolazione avrebbe insufficienza e un altro 4% deficienza, ricercatori australiani hanno verificato [F2] se ciò segnali ipocalcemia, ipofosfatemia, iperparatiroidismo secondario, o altre anormalità ossee. Dalle ampie coorti studiate con sofisticate indagini hanno escluso pazienti con ipercalcemia (Ca sierico corretto >2,6 mmol/l), metastasi ossee, malattia renale cronica o in cura per osteoporosi.

Risultati. Calcio e fosfato sierici mostravano associazioni positive con i livelli di 25OHD. Un **punto di rottura** compariva per il calcio a **<12 ng/ml**: al di sotto il 6,1% dei soggetti aveva ipocalcemia, il 3,4% ipofosfatemia. Paratormone/PTH e fosfatasi alcalina/ALP avevano associazione negativa con 25OHD, con punto di rottura a **<12,4 ng/ml**. Ma, anche al di sotto, il PTH restava negli intervalli di riferimento, e $^2/_3$ non avevano PTH alto; il 6,1% aveva alta ALP. Altri parametri non differivano per 25OHD > o <30 ng/ml, e densità minerale ossea/BMD o microstruttura non si associavano ai quartili di 25OHD.

Dunque un declino di 25OHD si associa ad aumento di PTH, ma non c'è soglia tra 12 e 30 ng/ml che identifichi persone con livelli anormali che giustifichino il termine *insufficienza* come segnale di malattia ossea. C'era iperparatiroidismo secondario in $^1/_3$ dei soggetti con 25OHD <12 ng/ml, ma solo il 6% aveva ipocalcemia, e la maggior parte nessuna anormalità. Quindi a maggior ragione **non pare giustificabile una soglia d'*insufficienza* a 30 ng/ml**.

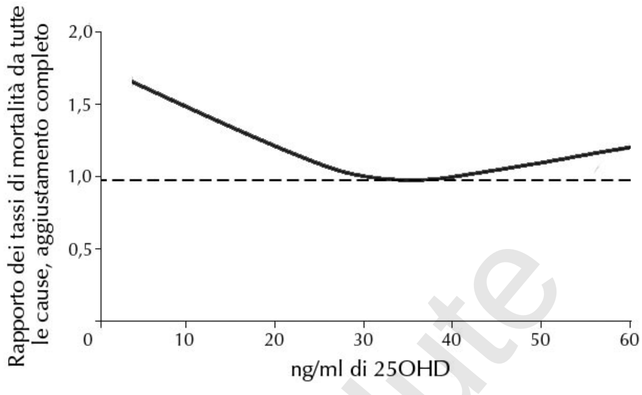
Ma i supplementi non fanno male. O no?

Purtroppo anche l'eccesso di vit. D può essere dannoso, a livelli inferiori a quanto si usa pensare. Già nel 2007 l'Agenzia Internazionale OMS per la Ricerca sul Cancro [10] e nel 2011 l'Institute of Medicine/IoM USA [11] (oggi Accademia Nazionale delle Scienze) avevano raccomandato cautela, perché prolungati livelli di 25OHD >40 e rispettivamente >50 ng/ml si associavano a rischi, in modo indipendente dalla calcemia.

In un ampio campione rappresentativo degli adulti USA [12] il nadir per la mortalità totale era poco sopra a 30 ng/ml, e già a 40 ng/ml iniziava una tendenza all'aumento di mortalità (Fig. 2).

Il RCT EVITA [13]. Poiché lo scompenso cardiaco/SC si associa spesso a bassi livelli di 25OHD, questo RCT tedesco ha valutato se supplementi di vit. D riducano la mortalità nell'SC avanzato. 400 pazienti con SC in classe NYHA II o III con 25OHD media a ~16, sono stati randomizzati a 3 anni di vit. D a 4.000 UI al dì o al placebo. Il 30% ha interrotto le assunzioni prima della fine del RCT. Con placebo i livelli di 25OHD sono rimasti stabili a ~16 ng/ml, con i supplementi si sono stabilizzati a ~40 ng/ml.

Fig. 2 – 25OHD e mortalità totale nel campione di 13.300 partecipanti a NHANES III, rappresentativo adulti USA [12, modif.]



La **mortalità** non si è ridotta con i supplementi, anzi **ha teso ad aumentare** (**19,6%** vs **17,9%**; HR=**1,09**), come i **tassi di ricovero** (**67,4%** vs **60%**), i **trapianti di cuore** e l'**ipercalcemia**. L'**impianto di supporti meccanici circolatori** è aumentato (HR **1,96**; IC 95% 1,04-3,66). Gli effetti avversi forse si spiegano con la maggiore calcemia, associata con malattie CV in una metanalisi di studi osservazionali [14]: HR significativi di **morte** (**1,13**), **malattie CV** (**1,08**), **SC** (**1,48**), **placche arteriose calcifiche** e forse **ictus**.

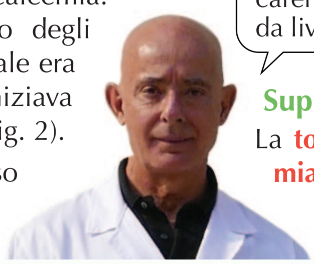
Rischi con supplementi ad alte dosi

Vari RCT hanno dimostrato che livelli di vit. D alti, ma senza ipercalcemia, danno rischi elevati (in tendenza o significativi) di **cadute** o **fratture** se ottenuti con **boli** di **500.000 UI**/anno [15], **300.000 UI**/anno [16], **100.000 UI**/mese [17], **150.000 UI**/trimestre [18], **60.000 UI**/mese [19], o **4.000-4.800 UI**/die [20].

Inoltre valori di 25OHD **>40 ng/ml** sono stati associati a maggior rischio di cadute [20].

Invece, problemi per la funzione muscolare [21] sono evidenti solo per livelli di 25OHD <16 ng/ml, per i quali supplementi di 800-1000 UI al dì (non dosi minori) sono in genere risultati efficaci.

Rischi non solo da carenza, ma anche da livelli eccessivi...



Dott. Alessandro Rubinacci
UO Osteoporosi... IRCCS S Raffaele

Alte dosi mensili, inoltre, **non prevengono affatto le malattie CV** [22].

Supplementi e ipercalcemia

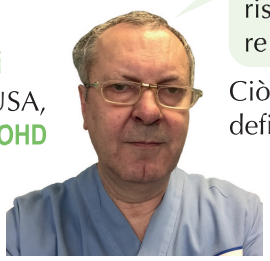
La **tossicità da vit. D** non c'è solo per **ipercalcemia**, a livelli >100 ng/ml di 25OHD. *Altri* effetti dannosi possono comparire già a **50 ng/ml**

© allineare sanità e salute

(come riconosciuto anche da Società specialistiche [1]) e persino a **40**.
La stessa **ipercalcemia** può di rado verificarsi anche a livelli <100 ng/ml in adulti (già con ≥65 [23]) e bambini, o in neonati per valori materni >53 ng/ml.
Gli eterozigoti per una mutazione [24] sono molto sensibili alla vit. D, con rischi di ipercalcemia e nefrolitiasi. Ci sono anche bassi livelli di *D binding protein* in popolazioni nere, con apparente deficienza di vit. D, ma normale 25OHD attiva (libera) [25].

Istituzioni scientifiche internazionali

Si è detto dell'IARC [10], e dell'IOM [11] USA, che considera **fabbisogno medio di 25OHD 16 ng/ml** e valore **raccomandato ≥20 ng/ml** (20 ng sono adeguati per il 97,5% della popolazione).
L'EFSA europea è giunta a conclusioni simili [26]: **target desiderabile per tutti i gruppi di popolazione**: **20 ng/ml**.
L'AIFA [27] aveva già messo in dubbio l'uso di supplementi di vit. D in adulti senza rischi di deficienza e condiviso le posizioni di [F1].
La bozza dell'USPSTF [28] esprime una **Raccomandazione contro** (Grado D) **supplementi di vit. D per prevenire cadute in anziani** ≥65 anni non carenti di vit. D che vivano in comunità.



Dott. E. Maestri, Resp. Endocrinol. Distretto Guastalla, Asl Reggio Emilia

Supplementi: se appropriati, quali e a che dosi?

Gli studi con dimostrata riduzione di fratture hanno usato **dosi giornaliere** fisiologiche: dunque preferire **gocce** (**~800 UI**/die) in **confezioni da 10 ml**.
Purtroppo alcune Aziende Sanitarie segnalano tra le formulazioni più economiche le **fiale IM** e **OS da 100** e **300mila UI**. È lodevole il recupero di risorse a parità di efficacia e sicurezza, come la rinuncia a opzioni futili/di valore aggiunto irrilevante. Ma **non è certa l'efficacia e sicurezza dei boli**, anche da 100.000 UI, come documentato al punto "Rischi con alte dosi".
Anche una Task Force Coreana [29] sconsiglia di norma alte dosi intermittenti, per possibili aumenti di cadute e fratture. Persino Società specialistiche britanniche e l'IOF [30], che ha noti conflitti d'interesse, **sconsigliano dosi ≥100mila UI**.
Restano Società specialistiche italiane [1] a consigliare **boli** "**che non superino le 100.000 UI**" e, in carenze gravi, **50.000 UI/settimana per 2-3 mesi**, (dunque **430-640mila UI**), senza supporto da prove adeguate e **contro il principio di precauzione**.

Quali livelli di 25OHD raccomandare?

Alcune pubbliche Amministrazioni danno riferimenti come: <20 ng/ml *insufficienza*; 20-100 *sufficienza*; >100 possibile tossicità.
Non concordiamo. Il valore >100 considera solo l'ipercalcemia, ma ciò è riduttivo (le stesse Società specialistiche segnalano *altri* possibili problemi a >50); anche l'ipercalcemia si rischia già a livelli inferiori.
Inoltre *sufficienza* a 20-100 può far ritenere appropriati valori *centrali*, e rafforza la spinta di produttori e specialisti ai supplementi, per arrivare almeno a >30.

Meglio indicare **intervalli ragionevoli** (**20-40 ng/ml**) [31] **entro cui** ottenere i **vantaggi senza rischi non necessari** (principio di precauzione) né sprechi di risorse [b] senza valide prove (e comunque migliorare gli stili di vita [32]).

Ciò finché i grandi RCT in corso non daranno risposte definitive.

A. Donzelli, *Appropriatezza Cure Primarie – ATS Mi*
A. Rubinacci, Unità Osteoporosi e Metabolismo Minerale e Osseo – IRCCS S. Raffaele, Milano

1. Commissione Intersoc. Osteoporosi (SIGG, SIOT, SIMI, SIR, SIOMMMS, SIMFER, SIE, SIMMG). LG Osteoporosi e Fratture da fragilità. 2017.
2. *Pillole di BPC* 74-75/2010 e 122/2015.
3. Bjelakovic G et al. Vit. D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7: CD007470.
4. Scragg R. Do we need to take calcium with vit. D supplements to prevent falls, fractures, and death? *Curr Opinion Clin Nutr Metab Care* 2012;15:614.
5. Visser M. Low serum 25OHD in older ... *Am J Clin Nutr* 2006;84:616.
6. Murr C et al. Vitamin D deficiency parallels inflammation and immune activation, LURIC study. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:2205.
7. Mondul AM et al. Vitamin D and Cancer Risk and Mortality: State of the Science, Gaps, and Challenges. *Epidemiol Rev* 2017;39:28.
8. Mheid IA et al. Vit. D and CVD. Controversy Unresolved. *JACC* 2017;70:89.
9. Bolland M et al. Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014/b;2:573.
10. IARC. Vitamin D and Cancer, IARC Working Group Report; 5, 2007.
11. IoM. Dietary reference intakes: calcium and vit. D. National Acad. Press, 2011.
12. Melamed ML. 25-OHD and mortality... *Arch Intern Med* 2008;168:1629.
13. Zitterman A. Effect of vit. D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year RCT with 4000 IU of vit. D daily. *Eur Heart J* 2017;38:2279-2286.
14. Reid IR. Circulating calcium, vascular disease and mortality: syst. rev. *J Intern Med* 2016;279:524 // Calcium and CVD. *Endocrinol Metab* 2017;31:339.
15. Sanders KM. High-dose vit. D, falls, fractures: RCT. *JAMA* 2010;303:1815.
16. Smith H et al. Effect of annual i.m. vit. D on fracture risk in elderly – population-based RCT. *Rheumatology* 2007;46:1852.
17. Ginde AA et al. High-Dose Monthly Vit. D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: RCT. *JAGS* 2017;65:496.
18. Glendenning P et al. Effects of three-monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility, and muscle strength in older postmenopausal women: RCT. *J Bone Miner Res* 2012;27:170.
19. Bischoff-Ferrari HA et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: RCT. *JAMA Intern Med* 2016;176:175.
20. Smith LM et al. Medium doses of daily vit. D decrease falls and higher doses of daily vit. D3 increase falls: RCT. *J Ster Biochem Molecular Biol* 2017.
21. Dawson-Hughes. Vit. D and muscle. *J Steroid Biochem Molecular Biol* 2017.
22. Scragg R et al. Effect of monthly high-dose vit D supplementation on CVD in the Vitamin D assessment study. *JAMA Cardiol* 2017;2:608.
23. Perez-Barrios C et al. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. *Clin Nutr* 2016;35:1354.
24. Cools M. Calcium and bone homeostasis ... *Bone* 2015;81:89.
25. Powe CE. Vit. D-binding protein and status Black Americans. *NEJM* 2013;369.
26. EFSA-European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin D. *EFSA Journal* 2015.
27. AIFA. Presentazione Rapporto "L'uso dei farmaci in Italia", 12-2-2014.
28. USPSTF (US Preventive Services Task Force). Draft Recommendation: Falls Prevention in Community-Dwelling Older Adults: Interventions. 2017.
29. Korean Society Bone Min Res Task Force Report. Perspectives on Intermittent High-dose Vitamin D Supplementation. *J Bone Metab* 2017;24:141.
30. NOGG (Società Scientif. UK). Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. 2017.
31. Fuleihan GE et al. Serum 25OHD levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a Desirable Range. *J Bone Min Res* 2015;30:1119.
32. Grey A. Industry, advocacy, academia in osteoporosis. *BMJ* 2015;351.
33. v. *Pillole di ES* 110-111 e 129-130 su vit. D, calcio e fratture.

(a) I livelli ematici si esprimono anche in nmol/l. 1 ng/ml = 2,5 nmol/l. Dunque ad es. 30 ng/ml equivalgono a 75 nmol/l.

(b) Sull'osteoporosi c'è un intreccio tra industria, gruppi di pressione e accademia [32] che favorisce un **gigantesco mercato mondiale** di supplementi, misurazioni (laboratori, produttori di kit d'analisi), e latticini/cibi fortificati.

Questa tiratura è stata concordata con le Regioni Abruzzo e Marche.

Si ringrazia

RegioneLombardia

© 2017 **Fondazione Centro Studi Allineare Sanità e Salute** (Riconoscimento nazionale n. 1357, 06/12/2013) – CF 97663990154 – Sede Legale c/o Studio Tracanella, Via C.G. Merlo, 3 - 20122 Milano MI – Phone +39.02.7600.4119 – fondazioneallinearesanitaesalute.org – E-mail: info@fondazioneallinearesanitaesalute.org – Direttore Responsabile: dott. Franco Berrino – Prima uscita: ottobre 2017. Abbonamento annuo digitale € 10,00 (10 numeri) – Un numero € 1,50