

**Deliberazione della Giunta**n. **2964** del **11 OTT. 2009****OGGETTO:** : D.G.R.V. 30 luglio 2004, n. 2302 – Progetto regionale per lo studio e la prevenzione delle complicanze della carenza di Vitamina D nella persona anziana -

L'assessore alle Politiche Sanitarie – Flavio Tosi – di concerto con l'Assessore alle Politiche Sociali – Antonio De Poli – riferisce quanto segue.

Con provvedimento n. 2302, del 30 luglio 2004 la Giunta Regionale ha approvato il documento di indirizzo e coordinamento alle Aziende ULSS e Ospedaliere del Veneto per l'avvio di programmi integrati per la prevenzione ed il trattamento dell'Osteoporosi che coinvolgono tutti gli ambiti istituzionali del Servizio Sanitario Regionale.

Con il medesimo atto deliberativo sono stati altresì istituiti i Centri di Riferimento regionale per la prevenzione, diagnosi e cura dell'Osteoporosi rispettivamente presso le Aziende Ospedaliere di Verona e di Padova.

Allo stesso modo è stata autorizzata la realizzazione, nell'ambito delle funzioni e attività specifiche dei suddetti Centri di Riferimento regionale, di sperimentazioni cliniche e/o assistenziali, di ricerche e studi pilota in tema di prevenzione e trattamento dell'osteoporosi proposte dai Centri stessi e preventivamente autorizzate dalla competente Commissione Tecnica regionale.

In particolare, per quanto riguarda la carenza di vitamina D, particolarmente frequente in Italia (nell'82% dei soggetti ultrasessantenni) e dunque anche fra la popolazione anziana della Regione Veneto (attualmente sono circa 580.000. le persone residenti di età superiore a 69 anni) è stata dimostrata la relazione fra deficit di vitamina D e rischio di frattura, in particolare di femore, oltre ad un quadro di miopatia prossimale o di deficit muscolare che potrebbe clinicamente tradursi in un aumentato rischio di cadute e quindi di fratture, indipendentemente dagli effetti deleteri sulla massa ossea.

E' accertato infatti che la vitamina D svolge numerosi ruoli fisiopatologici nell'ambito del sistema osteo-articolare e muscolare, cardiovascolare ed immunitario e regola la proliferazione e la differenziazione di alcune linee cellulari.

Oltre alle numerose osservazioni relative alle responsabilità della vitamina D nella patogenesi dell'osteoporosi e delle conseguenti fratture scheletriche, sono state segnalate correlazioni dello stato vitaminico D con altre patologie reumatiche, con malattie cardiovascolari e neurologiche e con il rischio di alcuni tumori.

Per contro, in numerosi recenti studi clinici controllati è stato dimostrato che la somministrazione di vitamina D in soggetti anziani è in grado di migliorare la forza muscolare, di ridurre la frequenza di cadute accidentali e dunque di ridurre il rischio di frattura.

Recentemente in uno studio pilota di comunità condotto presso l'Azienda ULSS 20 di Verona è stato dimostrato che la somministrazione orale di un bolo di 400.000 UI di vitamina D2 all'anno in donne di età superiore a 65 anni, ha ridotto significativamente l'incidenza di fratture di femore di circa il 20% delle persone trattate.

Poiché la carenza di vitamina D nella popolazione anziana del Veneto è dunque particolarmente frequente e dagli studi al riguardo si evince che la stessa potrebbe essere corresponsabile di numerose malattie e disabilità, si impone la necessità di validare l'obiettivo primario di riduzione significativa della frequenza delle cadute accidentali e delle fratture specie di femore nella popolazione anziana veneta, trattando un ampio settore di quest'ultima con un bolo di vitamina D, secondo il protocollo già sperimentato nell'Azienda ULSS 20 di Verona.

Si tratta inoltre di verificare su una più ampia coorte di soggetti se l'ipovitaminosi D si associa anche ad altre patologie cardiovascolari, reumatiche, neurologiche o ad un maggior rischio di sviluppare neoplasie, come suggerito in altre ricerche pilota.

Altro obiettivo significativo perseguibile con la suddetta sperimentazione è verificare se il polimorfismo genetico per i recettori della vitamina D e degli estrogeni o la massa ossea nella popolazione anziana veneta, siano correlati all'incidenza di malattie cardiovascolari, neurologiche, reumatiche, neoplastiche o fratture di femore, oltre che alla risposta terapeutica al bolo di vitamina D.

Il progetto regionale che persegue i suddetti obiettivi è stato proposto dai Centri di Riferimento regionale di Padova e Verona poiché rientra nell'ambito delle funzioni e attività specifiche dei Centri stessi in tema di prevenzione e trattamento dell'osteoporosi di cui alla D.G.R.V. n. 2302/2004 ed è stato preventivamente autorizzato dalla competente Commissione tecnica regionale.

Con nota del 13 aprile 2005, n. 272364, questa Amministrazione regionale ha altresì provveduto ad invitare le Aziende ULSS e Ospedaliere del Veneto ad aderire all'iniziativa regionale confermando per iscritto la disponibilità della struttura di riferimento e del Dirigente Medico referente aziendale per l'osteoporosi, a farsi carico dell'attuazione concreta del progetto che sarà organizzato e coordinato dai Centri di Riferimento regionale di Padova e Verona, con la supervisione della suddetta Commissione regionale.

Il progetto regionale di prevenzione primaria contenuto nel documento allegato al presente provvedimento (**Allegato A**) che ne illustra in dettaglio le ricadute socio-sanitarie, le modalità distributive e/o procedure organizzative oltre all'impegno economico richiesto, avrà una durata temporale di quattro anni (2005-2008) a partire dal novembre prossimo, in coincidenza con la campagna di vaccinazione anti-influenzale ed è prevedibile che possa interessare 100.000 persone ultrasessantenni nel primo anno, con una progressione di circa 50.000 persone all'anno fino ad interessare 250.000 persone anziane intorno al 4° anno, pari a circa il 40% della popolazione eligibile.

L'intervento, nel riprodurre l'esperienza pilota condotta presso l'Azienda ULSS 20 di Verona a partire dall'anno 2000 e tutt'ora in corso, consisterà nell'offrire ai cittadini residenti ultrasessantenni la possibilità di assumere una fiala/os contenente 300.000 U di vitamina D3 per due

giorni consecutivi all'anno (600.000 U per persona all'anno), somministrata con la collaborazione del personale dei presidi distrettuali aziendali, dei servizi farmaceutici territoriali, dei presidi ospedalieri e delle strutture residenziali per anziani oltre che dai medici di Medicina Generale che vorranno collaborare.

L'iniziativa sarà contestualmente associata ad una intensa campagna di formazione degli operatori socio-sanitari e di informazione dei cittadini, anche attraverso la divulgazione di dépliant informativi sulle caratteristiche della patologia osteoporotica e sul significato del progetto di ricerca regionale.

L'approvvigionamento delle fiale di vitamina D avverrà con contratto pubblico, espletato in maniera centralizzata, con le specifiche tecniche di capitolato speciale condivise fra tutte le Aziende che aderiscono all'iniziativa.

Completate le procedure suddette l'Azienda Ospedaliera capofila trasmetterà il contratto di gara a ciascuna Azienda ULSS che a sua volta provvederà, nei termini di aggiudicazione previsti, all'approvvigionamento del farmaco per le dosi necessarie al fabbisogno della popolazione ultrasettantenne residente sul proprio territorio.

I costi relativi all'acquisto del farmaco, secondo le modalità sopradescritte previste nell'Allegato A al presente provvedimento, risultano pertanto a carico di ciascuna Azienda socio-sanitaria veneta che ha aderito al progetto regionale, insieme con quelli per la redazione, stampa e distribuzione del materiale di supporto alle campagne informative.

I costi per il perseguimento di ulteriori obiettivi scientifici derivanti dall'attività quadriennale di ricerca e di coordinamento dell'intero progetto regionale da parte dei due Centri di Riferimento di Padova e Verona, ammontano complessivamente a 670.000,00 Euro interamente a carico di questa Amministrazione Regionale, secondo la seguente ripartizione:

100.000,00 per il 2005
190.000,00 per il 2006
190.000,00 per il 2007
190.000,00 per il 2008

In relazione a quanto sopra esposto, tenuto conto della rilevanza che l'attuazione del progetto regionale quadriennale di prevenzione primaria della ipovitaminosi D nella persona anziana, di cui all'Allegato A al presente provvedimento quale parte integrante e sostanziale, potrà avere per assicurare migliori livelli di prevenzione, assistenza e cura nel campo del trattamento della patologia osteoporotica, si propone:

1. di approvare il progetto regionale per lo studio e la prevenzione delle complicanze della carenza di Vitamina D nella persona anziana, da realizzarsi nel quadriennio 2005-2008 come descritto nel documento allegato al presente provvedimento quale parte integrante e sostanziale (Allegato A), denominato "Prevenzione primaria della ipovitaminosi D nell'anziano - Progetto regionale", che ne definisce obiettivi, modalità distributive e procedure organizzative.
2. di affidare la gestione ed il coordinamento del suddetto progetto, elaborato e preventivamente autorizzato dalla Commissione tecnica regionale per l'osteoporosi, ai Centri di Riferimento regionale di Padova e Verona presso le rispettive Aziende Ospedaliere, nell'ambito delle specifiche attività e funzioni di cui alla DGRV n. 2302/2004.

3. di stabilire che il costo complessivo per la realizzazione del progetto quadriennale di cui al punto 1) ammonta a 670.000,00 Euro, da ripartirsi ogni anno in parti uguali fra i Centri di Riferimento regionale di Padova e Verona che ne coordineranno le attività, secondo il sottoindicato schema:
 100.000,00 per il 2005
 190.000,00 per il 2006
 190.000,00 per il 2007
 190.000,00 per il 2008
4. di assegnare dunque ai suddetti Centri di Riferimento regionale, rispettivamente presso le Aziende Ospedaliere di Padova e Verona per l'anno 2005, il finanziamento di 100.000,00 Euro, finalizzato allo sviluppo delle attività afferenti alla realizzazione della prima fase del progetto regionale (Allegato A).
5. di impegnare l'importo di 100.000,00 Euro con imputazione di detta somma sul capitolo 60009 del Bilancio di previsione per l'esercizio finanziario 2005 che presenta la necessaria disponibilità.
6. di liquidare la somma di cui al punto 5, in parti uguali, ai Centri di Riferimento regionale di Padova e Verona i quali, ciascuno per la propria parte, ne cureranno la gestione amministrativa e contabile secondo le seguenti modalità: l'80% ad avvenuta esecutività del presente atto ed il restante 20% a saldo, dietro presentazione entro il 31 gennaio 2006 di apposita rendicontazione di attività e di spesa.
7. di demandare a successivi decreti del Dirigente regionale alla Direzione Piani e Programmi socio-sanitari, sulla base delle disponibilità finanziarie e della previsione e verifica dell'attività programmata, gli impegni di spesa e la liquidazione degli importi riferiti alle azioni previste per gli anni 2006, 2007 e 2008 e a quant'altro richiesto per la realizzazione del progetto regionale secondo gli indirizzi in esso contenuti.

Il relatore conclude la propria relazione e propone all'approvazione della Giunta Regionale il seguente provvedimento.

LA GIUNTA REGIONALE

- Udito il relatore incaricato dell'istruzione dell'argomento in questione ai sensi dell'art. 33, 2° comma, dello Statuto, il quale dà atto che la Struttura componente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, anche in ordine alla compatibilità con la legislazione regionale e statale.

- Visto il Dlgs. 502/92 e successive modificazioni e integrazioni;
- Visto il Decreto Legge 347/2001 convertito dalla Legge 405/2001;
- Vista l'Accordo Stato-Regioni 22/11/2001 in materia di definizione dei L.E.A.;
- Visto il DPCM 29/11/2001 "Definizione dei livelli di assistenza di cui alla G.U. 8/2/2002, n. 33 - supplemento n. 26;
- Visto il DPCM 4/4/2001, n. 242;
- Vista la DGRV 8/3/2002, n. 492;
- Vista la DGRV 9/8/2002, n. 2227 "Definizione dei livelli essenziali di assistenza - Secondo provvedimento";
- Vista la DGRV 28/6/2002 n. 1767;

- Visto il Piano Sanitario Nazionale 2003-2005, con particolare riferimento alle patologie cronico degenerative;
- Visto il Progetto di Legge n. 396 del 2003 "Piano regionale dei Servizi alla persona ed alla comunità 2003 - 2005 - Politiche sanitarie, socio sanitarie e sociali della Regione Veneto;
- Vista la nota 79 della Commissione Unica del Farmaco;
- Vista la DGRV n. 2302 del 30/7/2004;

DELIBERA

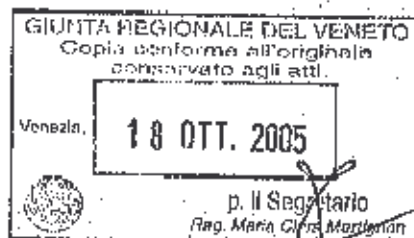
1. di approvare il progetto regionale per lo studio e la prevenzione delle complicanze della carenza di Vitamina D nella persona anziana, da realizzarsi nel quadriennio 2005-2008 come descritto nel documento allegato al presente provvedimento quale parte integrante e sostanziale (**Allegato A**), denominato "Prevenzione primaria della ipovitaminosi D nell'anziano - Progetto regionale", che ne definisce obiettivi, modalità distributive e procedure organizzative.
2. di affidare la gestione ed il coordinamento del suddetto progetto, elaborato e preventivamente autorizzato dalla Commissione tecnica regionale per l'osteoporosi, ai Centri di Riferimento regionale di Padova e Verona presso le rispettive Aziende Ospedaliere, nell'ambito delle specifiche attività e funzioni di cui alla DGRV n. 2302/2004.
3. di stabilire che il costo complessivo per la realizzazione del progetto quadriennale di cui al punto 1) ammonta a 670.000,00 Euro, da ripartirsi ogni anno in parti uguali fra i Centri di Riferimento regionale di Padova e Verona che ne coordineranno le attività, secondo il sottoindicato schema:
 - 100.000,00 per il 2005
 - 190.000,00 per il 2006
 - 190.000,00 per il 2007
 - 190.000,00 per il 2008
4. di assegnare dunque ai suddetti Centri di Riferimento regionale, rispettivamente presso le Aziende Ospedaliere di Padova e Verona per l'anno 2005, il finanziamento di 100.000,00 Euro, finalizzato allo sviluppo delle attività afferenti alla realizzazione della prima fase del progetto regionale (**Allegato A**).
5. di impegnare l'importo di 100.000,00 Euro con imputazione di detta somma sul capitolo 60009 del Bilancio di previsione per l'esercizio finanziario 2005 che presenta la necessaria disponibilità.
6. di liquidare la somma di cui al punto 5, in parti uguali, ai Centri di Riferimento regionale di Padova e Verona i quali, ciascuno per la propria parte, ne cureranno la gestione amministrativa e contabile secondo le seguenti modalità: l'80% ad avvenuta esecutività del presente atto ed il restante 20% a saldo, dietro presentazione entro il 31 gennaio 2006 di apposita rendicontazione di attività e di spesa.
7. di demandare a successivi decreti del Dirigente regionale alla Direzione Piani e Programmi socio-sanitari, sulla base delle disponibilità finanziarie e della previsione e verifica dell'attività programmata, gli impegni di spesa e la liquidazione degli importi riferiti alle azioni previste per gli anni 2006, 2007 e 2008 e a quant'altro richiesto per la realizzazione del progetto regionale secondo gli indirizzi in esso contenuti.

Sottoposto a votazione, il presente provvedimento risulta approvato con voti unanimi e palesi.

IL SEGRETARIO
Dott. Antonio Menetto

p. IL PRESIDENTE
On. Giancarlo Galan

IL VICE PRESIDENTE
Dott. Luca Zaia



DIREZIONE REGIONALE PER LA MACCHINERIA E
TRATTORI

Ai sensi dell'art. 43 L.R. 39/2001 si appone il visto e si registra in
contabilità l'impegno di spesa n. 4633, cap. 60009
del bilancio 2005 di € 100.000/00
li, S-10-05

IL DIRIGENTE REGIONALE
Dirigente Delegato
dott. Massimo Santoni

Dr.ssa Marina Rossi

Dgr n. **2964** del **11 OTT. 2005**ALLEGATO A**PREVENZIONE PRIMARIA DELLA IPOVITAMINOSI D
NELL'ANZIANO - PROGETTO REGIONALE -****PREMESSA**

La carenza di vitamina D è particolarmente frequente (>80%) tra la popolazione anziana di tutte le regioni italiane. Ciò è legato sia a deficit alimentari sia alla scarsa propensione ad esporsi al sole con l'avanzare dell'età. La carenza di vitamina D causa debolezza muscolare (e quindi maggior propensione a cadere) ed osteoporosi con conseguente aumento dell'incidenza di fratture specie a carico del femore. E' stato dimostrato in vari studi scientifici ed in una esperienza pilota nella Regione Veneto condotta dall'Azienda Ospedaliera di Verona, che la somministrazione di un bolo annuale di vitamina D consente di ridurre significativamente l'incidenza di fratture di femore.

1. Incidenza di ipovitaminosi D

La carenza di vitamina D è particolarmente frequente in Italia (1-3, 71). Contrariamente a quanto si tende a credere le regioni Europee più a sud sono quelle dove è più frequente l'ipovitaminosi di in persone oltre i 60 anni (3, 71). Ciò può essere attribuito da un lato alla scarsa propensione degli anziani ad esporsi al sole in qualsiasi stagione, dall'altra ad una alimentazione che diviene sempre più povera di grassi animali, unica fonte significativa di vitamina D alimentare. Nei paesi Nord-Europei il fenomeno è meno frequente per varie ragioni: maggior sensibilizzazione "storica" al problema, più frequente introito di grassi animali e soprattutto di pesce (merluzzo!), frequente aggiunta di vitamina D nella margarina e nei prodotti lattiero-caseari. Una grave carenza di vitamina D (livelli di 25OHvitamina D circolanti < 12 ng/ml) è stata riscontrata (2) nel 82% dei soggetti oltre i 70 anni in Marzo-Aprile. Questi risultati sono stati confermati in numerosi altri studi (85) condotti anche specificamente nella nostra regione (1).

2. Conseguenze della carenza di vitamina D

In numerosi studi è stata dimostrata una relazione tra deficit di vitamina e rischio di frattura, in particolare di femore (4-15). Al deficit di vitamina D è stato associato anche un quadro di miopatia prossimale (16) o comunque di deficit muscolare (17-19, 84). Il deficit di vitamina D potrebbe pertanto di per sé tradursi clinicamente in un aumentato rischio di caduta e quindi di frattura, indipendentemente dagli effetti deleteri sulla massa ossea. In particolare è stato osservato che soggetti anziani con deficit muscolari o che cadono frequentemente hanno livelli sierici di 25OHvit.



D mediamente inferiori rispetto ai controlli (18-22). In numerosi recenti studi clinici controllati è stato dimostrato che la somministrazione di vitamina D in soggetti anziani è in grado di migliorare la forza muscolare (81) e di ridurre la frequenza di cadute accidentali (79,80).

Oltre alla patologia scheletrica ed a quella muscolare ridotti livelli sierici di 25OH vit. D sarebbero associati anche ad un aumentato rischio di progressione della patologia artrosica del ginocchio (23). Recentemente è stato inoltre riportato che l'introito di vitamina D è inversamente associato al rischio di ammalarsi di artrite reumatoide (24).

Numerose affezioni neurologiche, la disabilità conseguente o le terapie con farmaci neurolettici sono considerate condizioni di rischio per ipovitaminosi D. Recentemente è stato inoltre riportato un possibile ruolo protettivo della vitamina D nei confronti del rischio di ammalarsi di sclerosi multipla (25).

E' stata più volte sospettata anche una correlazione tra stato vitaminico D e patologie cardiovascolari. Una condizione di ipovitaminosi D è di frequente riscontro nei pazienti cardiopatici ed una riduzione del rischio di infarto miocardico è stata documentata in soggetti con normali livelli sierici di 25OHD, rispetto a quelli con ipovitaminosi D (26). E' nota da anni la relazione inversa tra massa ossea e rischio arteriosclerotico.

La relazione tra stato vitaminico D ed alcune neoplasie è fatto risalire alla presenza in molte linee cellulari di recettori specifici ed alla attività antiproliferativa da parte di questa vitamina. La concentrazione ematica di 25-OH vit D è stata associata al rischio per cancro del colon e della mammella (27-37). L'aumentata esposizione alla luce solare, che promuove la sintesi endogena di vitamina D, è stata variamente associata ad una ridotta incidenza o mortalità per tumori del colon, della mammella, della prostata o dell'ovaio (38-49).

3. Supplementazione di vitamina D in anziani

E' stato dimostrato che la somministrazione di calcio associato a vitamina D in soggetti anziani si associa ad una riduzione del rischio di frattura (14,15). Due recenti studi condotti in Gran Bretagna sempre con l'associazione calcio (1000 mg/die) e vitamina D (800 IU/die) non hanno confermato i due studi precedenti. Va segnalato che si trattava di studi di "comunità" poco controllati, condotti su un campione che escludeva i pazienti in cui era stata accertata osteoporosi e con un apporto di calcio e vitamina D assai superiori a quelli medi dei paesi dei primi due studi (14, 15) e sicuramente italiani. Per entrambi gli studi l'aderenza alla terapia era del 50%, per cui la dose media di vitamina D era pari a circa 400 U/die. In uno studio di comunità (72) condotto in Gran Bretagna 100.000 UI i.m. (850 U/die) di vitamina D ogni 4 mesi per 5 anni ha diminuito il rischio di frattura del 22% ($p < 0.01$) e quelle di femore del 15% ($p = 0.1$). In Finlandia (73) la somministrazione di 150.000 - 300.000 UI di vitamina D i.m. all'anno diminuiva significativamente il rischio di frattura degli arti superiori ma non agli arti inferiori.

Recentemente, in uno studio pilota di comunità condotto presso la ASL di Verona, la somministrazione orale di 400.000 UI di vitamina D2 / anno in donne di età superiore a 65 anni ha ridotto l'incidenza di fratture di femore di circa il 20% nei trattati rispetto ai non trattati (74). E' probabile che i risultati positivi sin qui osservati possano essere ascritti a fattori extra-scheletrici. In effetti è stato ampiamente documentato un miglioramento dell'equilibrio, della forza muscolare e della mobilità funzionale ed una riduzione del rischio di cadute in seguito al trattamento con



vitamina D (20-22, 86-91) anche su popolazioni con apporti di vitamina D ampiamente superiori a quelli della popolazione anziana. In una recente Consensus Conference (94) è stato sottolineato che per conseguire risultati positivi in termini di incidenza di fratture sono necessarie dosi di vitamina D pari a 800-1000 U/die. Durante lo stesso incontro si è convenuto di raccomandare un intervento di comunità in popolazioni ad elevato rischio (anziani e residenti in case di riposo) lasciando aperto il problema di un intervento su soggetti di età inferiore a 50 anni.

5. Più comuni domande correlate ad un intervento di comunità con boli di vitamina D

Un intervento di comunità ed in prevenzione primaria come quello condotto a Verona (74) pone una serie di interrogativi cui è necessario dare una risposta. Ogni intervento di prevenzione primaria deve, infatti, essere virtualmente del tutto privo di potenziali effetti collaterali. Le possibili ragioni di preoccupazione o interrogativi potrebbero essere:

- a. *L'impiego di boli di vitamina D potrebbero in qualche caso determinare intossicazione da vitamina D?* Una intossicazione da vitamina D può comparire per livelli ematici di 25OHvitamina D superiore a 400 ng/ml. Uno o due boli da 400.000 UI di vitamina D2 fanno aumentare i livelli sierici di 25OHvitamina D di 10 ng/ml (70). Questo tipo di incremento non può determinare alcuna intossicazione neppure nelle persone con una eccellente replezione di vitamina D che si associa a livelli di 25OHvitamina D mai superiore a 100 ng/ml. Aumenti dei livelli di 25OH vitamina D entro 30 ng/ml possono essere considerati sicuri anche in pazienti con malattie metaboliche come l'iperparatiroidismo primitivo o granulomatosi (es. sarcoidosi). In una recente Consensus Conference (94) si è riassetata la dose massima giornaliera di vitamina D da 2000 a 4000 U/die. La dose giornaliera proposta nell'intervento della Regione Veneto è di circa 1650 U/die, pari a 300.000 U di Vitamina D3 per due giorni all'anno.
- b. *Il trattamento con vitamina D potrebbe favorire la comparsa di calcificazioni arteriose?* E' stata documentata una relazione tra carenza di vitamina D e rischio aterosclerotico. Anche se manca la dimostrazione che la correzione del deficit di vitamina D previene le malattie vascolari, appare assai improbabile che si possa verificare il contrario.
- c. *Diete ricche di calcio e vitamina D possono favorire la calcolosi renale?* E' stato ampiamente dimostrato che una dieta ricca di calcio in condizioni di replezione di vitamina D riduce significativamente il rischio di calcolosi renale! Ciò è quasi sicuramente legato alla maggior disponibilità di calcio a livello del colon dove può prevenire l'assorbimento degli ossalati, ovvero dei composti più litogeni che si conoscano (76-78).
- d. *Meglio la vitamina D2 o D3?* La vitamina D2 può essere presente in alcuni vegetali, mentre la D3 può essere di derivazione endogena (irradiazione solare) o derivare dall'introito di grassi animali. La vitamina D2 e D3 hanno una attività biologica del tutto sovrapponibile (75), anche se la biodisponibilità generale della D3 appare superiore (82).
- e. *Quale è la dose ottimale?* Nella esperienza di Verona è stato osservato che con la dose di 400.000 U di Vitamina D2/anno in molti pazienti non era possibile correggere del tutto il deficit vitaminico. Viene quindi raccomandato l'impiego di preparati a base di vitamina D3 (al momento non disponibili, ma più biodisponibile, vedi punto d) alla dose di 300.000 U/os al giorno, x2 giorni consecutivi ad ogni persona, una volta all'anno (600.000 U per persona



all'anno). La somministrazione orale garantisce (sic!) più costanti incrementi dei livelli di 25-OH vitD rispetto alla somministrazione i.m. (92, 93).

METODOLOGIA E FASI DELL'INTERVENTO

1. Obiettivo e ricadute socio-sanitarie

Il programma di prevenzione primaria della ipovitaminosi D si prefigge di correggere il deficit nella popolazione italiana di età superiore a 70 anni. Sulla scorta di studi sperimentali progressi e dell'esperienza pilota presso la ASL 20 (Regione Veneto), la ricaduta socio-sanitaria sarà rappresentata da una riduzione della frequenza delle cadute accidentali e delle fratture specie di femore.

L'esito dell'intervento di prevenzione sarà rilevato dal conteggio delle fratture annuali riscontrate in tutta la Regione Veneto prima e dopo la somministrazione del bolo di Vitamina D su di un campione di circa 50.000. persone in cui sarà valutata l'incidenza di fratture di femore in relazione a fattori di rischio multipli (punto 2.a).

E' ipotizzabile la prevenzione di non meno di 400 fratture di femore in 2 anni con un costo per frattura evitata di circa € 200.

I potenziali benefici nei confronti di altre patologie invalidanti non sono al momento prevedibili: se il ruolo della carenza di vitamina D nella epidemiologia di queste malattie fosse confermata, la correzione in prevenzione primaria della ipovitaminosi D si potrebbe rivelare come uno degli interventi di prevenzione sanitaria più proficui.

2. Obiettivi Scientifici Ancillari

L'intervento di prevenzione della carenza di vitamina D, include anche progetti scientifici coordinati dai due Centri di Riferimento Regionale delle Aziende Ospedaliere di Verona e Padova. I progetti scientifici avranno i seguenti obiettivi:

a. Valutare l'impatto dell'intervento sull'incidenza di fratture femorali ma anche di altre patologie (malattie cardiovascolari o neurologiche, neoplasie, artrosi od artrite, altre fratture). Ogni persona anziana che assumerà la vitamina D riceverà un dépliant informativo sulla patologia osteoporotica e sul significato della campagna in atto. Il campione suddetto di 50.000. persone sarà invitato a compilare un breve questionario su età e stato di salute generale, da inviare al Centro raccolta dati dei Centri di Riferimento regionale per lo studio dell'osteoporosi di Padova o di Verona. Queste informazioni saranno incrociate ed integrate con quelle derivanti dagli archivi dei Distretti socio-sanitari e dei Medici di Medicina Generale che vorranno collaborare. I dati di ricovero annuale per fratture di femore verranno raccolti per tutta la popolazione di riferimento e per tutte le ASL del Veneto. Il raffronto statistico sull'incidenza di morbidità associata alla carenza di



vitamina D sarà fatto tra i tre anni pre-intervento e tra la popolazione trattata e non trattata con vitamina D, su dati corretti per età e stato generale di salute.

b. Verificare se l'ipovitaminosi D si associa anche ad altre patologie cardiovascolari, reumatiche, neurologiche o ad un maggior rischio di sviluppare neoplasie, in relazione a polimorfismi genetici (recettori della vitamina D e degli estrogeni - VDR e ER-) valori densitometrici DXA (colonna, femore e total body) e altri parametri clinici, emato-urinari (incluso il dosaggio della 25-OH vitamina D circolante). L'analisi includerà anche l'effetto della terapia con Vitamina D su queste relazioni clinico-fisiopatologiche. Un sottogruppo di circa 400 persone che avranno subito una frattura di femore sarà sottoposto ad una specifica valutazione anamnestica, clinica ed ambientale.

3. Articolazione dell'Intervento

In collaborazione con i Servizi Farmaceutici Territoriali, i Distretti Sanitari delle U.U.L.L.S.S.S.S., i medici di Medicina Generale che vorranno collaborare, gli operatori dei presidi ospedalieri e delle strutture residenziali per anziani, sarà offerta ai cittadini ultrasessantenni la possibilità di assumere una fiala /os contenente 300.000 U di vitamina D3 x 2 giorni consecutivi all'anno (600.000 U per persona all'anno).

Unico criterio di esclusione sarà il contemporaneo trattamento con preparati a base di vitamina D.

La campagna di prevenzione tenderà ad interessare il maggior numero di soggetti possibile, utilizzando le seguenti opportunità di distribuzione:

1. presso i Distretti Sanitari in occasione della vaccinazione antinfluenzale.
2. da parte dei Medici di Medicina Generale che vorranno collaborare specie in relazione alla campagna di vaccinazione antinfluenzale.
3. presso tutte le farmacie che vorranno aderire all'iniziativa utilizzando fiale di vitamina D fornite dalla farmacia ospedaliera della propria Azienda.
4. presso i reparti di geriatria, medicina interna, ortopedia, lungo-degenza dei presidi ospedalieri, R.S.A. e Case di riposo del territorio.

L'iniziativa sarà accompagnata da una serie di campagne informative. La prima riguarderà tutti gli operatori sanitari coinvolti a qualsiasi titolo nel progetto di prevenzione utilizzando giornali di diffusione medica e para-mediche. La seconda sarà rivolta alla popolazione ed avrà come obiettivo la spiegazione e la promozione dell'intervento. La campagna informativa sarà quindi assai articolata e variabile e potrà prevedere:

- (a) Opuscoli da distribuire ai soggetti "trattati" per spiegare la natura del progetto di prevenzione e consigliare modelli comportamentali in grado di potenziare i risultati dell'intervento.
- (b) Dépliant da distribuire in tutte le strutture pubbliche e nelle farmacie sia per spiegare il senso e l' articolazione della campagna informativa sia per favorire l'adesione al progetto di prevenzione delle persone molto anziane (il "target" sarà in questo caso rappresentato dai familiari di quest'ultime).
- (c) Incontri diretti con la popolazione residente delle varie Aziende ULSS e Ospedaliere

Allegato A alla

Dgr n. 2964 del 11 OTT. 2005

pag. 6/12



L'approvvigionamento delle fiale di Vitamina D avverrà con contratto pubblico, espletato in maniera centralizzata con le specifiche tecniche di capitolato speciale condivise fra tutte le Aziende che aderiscono all'iniziativa.

Completate le procedure suddette il contratto verrà trasmesso a ciascuna Azienda ULSS che provvederà nei termini di aggiudicazione previsti, all'approvvigionamento di Vitamina D per le dosi necessarie al fabbisogno della popolazione ultrasettantenne residente sul proprio territorio.

E' prevedibile che nella Regione Veneto il numero delle persone trattate con il bolo di vitamina D possa essere pari a circa 100.000 il primo anno, con una progressione di circa 50.000 persone all'anno fino ad interessare 250.000 persone anziane intorno al 4° anno, cioè presumibilmente il 40% della popolazione eligibile.

Si ipotizzano pertanto:

per il primo anno	(2005)	100.000.	persone	trattate
per il secondo anno	(2006)	150.000.	persone	trattate
per il terzo anno	(2007)	200.000	persone	trattate
per il quarto	(2008)	250.000	persone	trattate

I costi relativi all'acquisto dei boli di Vitamina D, nella quantità indicata dalle Aziende aderenti all'iniziativa, per il prezzo spuntato attraverso le procedure di gara sopraindicate e per la durata complessiva del progetto regionale (quattro anni 2005-2008), saranno posti a carico del bilancio finanziario di ciascuna azienda socio-sanitaria.

La redazione e stampa del materiale di supporto alle campagne informative sopradescritte potranno essere realizzate a cura delle suddette Aziende con il possibile, eventuale coinvolgimento di sponsor locali particolarmente sensibili alla riuscita dell'iniziativa.

Si è considerato costo non aggiuntivo l'impegno di tempo necessario per la distribuzione del farmaco, del dépliant informativo e di raccolta del breve questionario di adesione al progetto.

4. I Costi per la realizzazione del progetto regionale di prevenzione primaria della ipovitaminosi D

a. Costi per la realizzazione del programma quadriennale (2005-2008) di prevenzione primaria (1° Obiettivo):

Sono posti a carico di ciascuna Azienda socio-sanitaria veneta che ha aderito all'iniziativa l'acquisto del farmaco secondo le modalità sopradescritte, nonché la redazione, stampa e distribuzione del materiale di supporto alle campagne informative.

Allegato _A_ alla

Dgr n. 2964 del 1 OTT. 2005

pag. 7/12



b. Costi per il perseguimento di obiettivi scientifici ancillari relativi alle attività scientifiche e di ricerca dei Centri di Riferimento regionale di Padova e Verona (2° Obiettivo) e di coordinamento dell'intero progetto regionale:

La spesa quadriennale prevista per le attività di entrambi i Centri di Riferimento regionale, pari a complessivi 670.000,00 Euro, è posta a carico dell'Amministrazione Regionale secondo la seguente ripartizione:

100.000,00	per il 2005
190.000,00	per il 2006
190.000,00	per il 2007
190.000,00	per il 2008



BIBLIOGRAFIA

1. Rossini M., Perbellini S., Lazzarin M., Adami S., Bertoldo F. and Lo Cascio V. "Incidenza di ipovitaminosi D nel Nord Italia". *It. J. Min. Electro. Metab.*, 4, 1: 13-17; 1990
2. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int* 2003; 14:577-82.
3. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, Nickelsen T. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1212-1221.
4. Baker MR, McDonnell, Peacock M, Nordin BEC. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients with fractures of the femoral neck *BMJ*, 1979; 589
5. Benhamou CL, Chappard D, Gauvain JB, et al Hyperparathyroidism in proximal femur fractures: biological and histomorphometric study in 21 patients over 75 years old *Clin Rheumatol* 1991; 10:144-150.
6. Benhamou CL, Tourliere D, Gauvain JB, Picaper G, Audran M, Jallet P. Calcitropic hormones in elderly people with and without hip fracture *Osteoporos Int* 1995; 5:103-7.
7. LeBeff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999; 281:1505-11.
8. Lips P, Obrant KI. The pathogenesis and treatment of hip fractures. *Osteoporos Int* 1991; 1:218-31.
9. Lips P, van Ginkel FC, Jongen MJM, Rubertus F, van der Vijgh WJF, Netelenbos JC. Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and in elderly control subjects. *Am J Clin Nutr* 1987; 46:1005-10.
10. Lips P, Netelenbos C, Jongen MJM et al. Histomorphometric profile and vitamin D status in patients with femoral neck fracture. *Metab Bone Dis Rel Res* 1982; 4:85-93.
11. Meller Y, Kestenbaum RS, Galinsky D, Shany S. Seasonal variations in serum levels of vitamin D metabolism and parathormone in geriatric patients with fractures in southern Israel *Isr J Med Sci* 1986; 22:8-11.
12. Parfitt AM, Gallagher JC, Hoaney RP, Johnston CC, Neer R, Whedon GD. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982; 36:1014-31.
13. Von Knorring J, Slatopolsky P, Weber TH, Helenius T. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D, 24-25-dihydroxyvitamin d and parathyroid hormone in patients with femoral neck fracture in southern Finland. *Clin Endocrinol* 1982; 17:189-94.
14. Chapuy MC, Arlot ME, Dolmas PD, Mounier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308:1081-82.
15. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337:670-6.
16. Schoff G.D., Wills M.R. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1976; i:626-7.
17. Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function *Endocr. Rev.* 1986; 7:434-48.
18. Mowè M et al. Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:220-6.
19. Visscr M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5766-72.
20. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hausen C. Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on body away and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Min Res* 2000; 15:1113-18
21. Verhaar HJJ, Samson MM, Jansen PAF, de Vreede PL, Manten JW, Duursma SA. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging Clin Exp Res*, 2000; 12:455-60.
22. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Sallis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begerow B, Lew RA, Conzelmann M. Effects of calcium and vitamin D on risk of falls: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res*, 2003; 18.
23. McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, Rush D, Wilson PW, Jacques P. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Int Med*, 1996; 125, 5:353-9.



24. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*, 2004; 50:72-7.
25. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 2004; 62:60-5.
26. Scragg R, Jackson R, Holdaway JM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial Infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol*, 1990; 19, 3:559-63.
27. Garland C., Shekelle RB, Barrett-Connor E et al. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet*, 1985; 307-9
28. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Ko Shaw E, Gorham ED. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet*, 1989; 1176-8.
29. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Can colon cancer incidence and death rates be reduced with calcium and vitamin D? *Am J Clin Nutr*, 1991; 54 (suppl 1):193-201
30. Bostick RM, Potter JD, Sellers TA et al. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to incidence of colon cancer among older women. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol*, 1993; 137:1302-17.
31. Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing A, Kampman E, Willett WC. Calcium, Vitamin D, and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. *Am J Epidemiol*, 1996; 143,9:907-17.
32. Martinez ME, Giovannucci EL, Colditz GA et al. Calcium, vitamin D, and the occurrence of colorectal cancer among women. *J Natl Cancer Inst*, 1996; 88:1375-82.
33. Pritchard RS, Baron JA, Gerhardsson de Verdier M. Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer in Stockholm, Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1996; 5:897-900.
34. Niv Y, Sperber AD, Figer A, Igaal D, Shany S, Fraser G, Schwartz B. In colorectal carcinoma patients, serum vitamin D levels vary according to stage of the carcinoma. *Cancer*, 1999; 86:391-7.
35. Kampman E, Slattery ML, Caan B, Potter JD. Calcium, vitamin D, sunshine exposure, dairy products and colon cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*, 2000; 11:459-466
36. Knekt P, Albanes D, Seppanen R et al. Dietary fat and risk of breast cancer. *Am J Clin Nutr*, 1990; 52:903-8.
37. Knekt P, Jarvinen R, Seppanen R et al. Intake of dairy products and the risk of breast cancer. *Br J Cancer*, 1996; 73:687-91.
38. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol*, 1980; 227-31.
39. Emerson JC, Weiss NS. Colorectal cancer and solar radiation. *Cancer Causes Control*, 1992; 3:95-9
40. Gorham ED, Garland CF, Garland FC. Acid haze air pollution and breast and colon cancer mortality in 20 Canada cities. *Can J Publ Hlth*, 1989; 80:96-100.
41. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med*, 1990; 19:614-22.
42. Gorham ED, Garland FC, Garland CF. Sunlight and breast cancer incidence in the USSR. *Int J Epidemiol*, 1990; 19 :820-24.
43. Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res*, 1990; 10:1307-12.
44. Hanchette CL, Schwartz GC. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer*, 1992; 70:2861-69.
45. Lefkowitz ES, Garland CF. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int J Epidemiol*, 1994; 23:1133-36.
46. Ainsleigh HG. Beneficial effects of sun exposure on cancer mortality. *Prev Med*, 1993; 22:132-140
47. Strange RC et al. Ultraviolet radiation exposure may protect against prostate cancer. *Lancet*, 2001; 358:641-2.
48. Braun MM, Helzlsouer KJ, Hollis BW, Comstock GW. Colon cancer and serum vitamin D metabolite levels 10-17 years prior to diagnosis. *Am J Epidemiol*, 1995; 142:608-11.
49. Gann PH, Ma J, Honnoken CH et al. Circulating vitamin D metabolites in relation to subsequent development of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1996; 5:121-6.
50. Brown MA, Haughton MA, Grant SFA, Gunnel AS, Henderson NK, Eisman JA. Genetic control of bone density and turnover: role of the collagen 1 α 1, estrogen receptor, and vitamin D receptor genes. *J Bone Miner Res*, 2001; 16:758-64

Allegato A alla

Dgr n. 2964 del

11 OTT. 2005

pag. 10/12



51. Uitterlinden AG, Weel AEAM, Burger H, Fang Y, Van Duijn CM, Hofman A, Van Leeuwen JPTM, Pols HAP. Interaction between the vitamin d receptor gene and collagen type 1 α 1 gene in susceptibility for fracture. *J Bone Miner Res*, 2001; 16:379-85
52. Hunter D, De Lange M, Snieder H, MacGregor AJ, Swaminathan R, Thakker RV, Spector TD. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation. *J Bone Miner Res*, 2001; 16:371-8
53. Giannini S, D'Angelo A, Nobile m, Carraro G, Rigotti P, Silva-Netto F, Pavan S, Marchini F, Zaninotto M, Dalle Carbonare L, Sartori L, Crepaldi G. The effects of vitamin D receptor polymorphism on secondary hyperparathyroidism and bone density after renal transplantation. *J Bone Miner Res*, 2002; 17:1768-73
54. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am j clin nutr*, 2001; 74:569-70
55. Nakamura T. The importance of genetic and nutritional factors in responses to vitamin D and its analogs in osteoporotic patients. *Calcif Tissue Int*, 1997; 60:119-23.
56. Graafmans WC, Lips P, Ooms ME, Van Leeuwen JPTM, Pols HAP, Uitterlinden AG. The effect of vitamin D supplementation on the bone mineral density of the femoral neck is associated with vitamin D receptor genotype. *J Bone Miner Res*, 1997; 12:1241-5
57. Marco MP, Martínez I, Betriu A, Craver L, Fibla MJ, Fernandez E. Influence of BsmI vitamin D receptor gene polymorphism on the response to a single bolus of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 2001; 56:111-6
58. Erturk S, Kutlay S, Karabulut HG, Keven K, Nergizoglu G, Ates K, Bokesoy I, Duman N. The impact of vitamin D receptor genotype on the management of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2002; 40:816-23.
59. Ferrari S, Rizzoli R, Chavalley T, Slosman D, Eisman JA, Bonjour J-P 1995 Vitamin D receptor gene polymorphism and rate of change in lumbar spine bone mineral density in elderly men and women. *Lancet* 10:423-426.
60. Dawson.Hughes B, Harris SS, Finneran S 1995 Calcium Absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3657-3661.
61. Kiel DP, Myers RH, Cupples LA, Kong XF, Zhu XH, Ordovas J, Schaefer EJ, Felson DT, Rush D, Wilson PW 1997 The BsmI vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism (bb) influences the effect of calcium intake on bone mineral density. *J Bone Miner Res* 12:1049-1057.
62. Howard G, Nguyen T, Morrison N, Watanabe T, Sambrook P, Eisman J, Kelly PJ 1995 Genetic influence on bone density: physiological correlates of vitamin D receptor gene alleles in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2800-2805.
63. 18. Wishart JM, Horowitz M, Need AG, Scopacasa F, Morris HA, Clifton PM, Nordin BE 1997 Relations between calcium intake, calcitriol, polymorphism of the vitamin D receptor gene and calcium adsorption in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 65:98-802.
64. Marc J, Prezelj J, Komel R, Kocijancic A 1999 VDR genotype and response to etidronate therapy in late postmenopausal women. *Osteoporos Int* 10:303-306.
65. Palomba S, Numis FG, Mossetti G, Rendina D, Vuotto P, Russo T, Zullo F, Nappi C, Nunziata V 2003 Effectiveness of alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis: relationship with BsmI vitamin D receptor genotypes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1:22-29.
66. Deng HW, Li J, Li JL, Johnson M, Gong G, Davis KM, Recker RR 1998 Change of bone mass in postmenopausal Caucasian women with and without hormone replacement therapy is associated with vitamin D receptor and estrogen receptor genotypes. *Hum Genet* 103:576-585.
67. Kurabayashi T, Tomita M, Matsushita H, Yahata T, Honda A, Takakuwa K, Tanaka K 1999 Association of vitamin D and estrogen receptor gene polymorphism with the effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in Japanese women. *Am J Obstet Gynecol* 180:1115-1120.
68. Tofteng CL, Jensen JE, Abrahamson B, Odum L, Brot C 2002 Two polymorphisms in the vitamin D receptor gene—association with bone mass and 5-year change in bone mass with or without hormone-replacement therapy in postmenopausal women: the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res* 17:535-44.



69. Palomba S, Numis FG, Mossetti G, RONDINA D, Vuotto P, Russo T, Zullo F, Nappi C, Nunziata V 2003 Raloxifene administration in postmenopausal women with osteoporosis: effect of different Bsm1 vitamin D receptor genotypes. *Hum Reprod* 1:1-7.
70. Rossini M, Alberti V, Flor L, Masiero L, Gatti D, Adami S. 2004 Effect of oral vitamin D Yearly bolus on hip fracture risk in elderly women: a community primary prevention study. *Ageing Dec* 2004.
71. Wiclen van der RPJ, Lowik MRH, Berg van den H, Groot de LCPGM, Haller J, Meroiras O, Stavren van WA. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-210.
72. Trivedi DP, Doll R, Khau KT Effect of four monthly vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Br Med J* 326: 469-472, 2003.
73. Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, Haavisto MV, Kaarela RH, Kataja JM et al Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int* 51: 105-110, 1992.
74. Rossini M, Alberti V, Flor L, Masiero L, Gatti D, Adami S. Effect of oral vitamin D2 yearly bolus on hip fracture risk in elderly women: a community primary preventio study. *Age and Ageing Dec* 2004.
75. Rapuri PB, Gallagher JC, Haynatzki G. Effect of Vitamins D2 and D3 Supplement Use on Serum 25OHD Concentration in Elderly Women in Summer and Winter. *Calcif Tissue Int* (2004) 74:150-156.
76. Curhan G, Willett W, Speizer F, Spiegelman D, Stampfer M. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med.* 1997;126:497- 504.
77. Nurses' Health Study II. Dietary Factors and the Risk of Incident Kidney Stones in Younger Women. *Arch Intern Med.* 2004;164:885-891.
78. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med.* 2002;346: 2002
79. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett CW, et al.: Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291(16): 1999-2006.
80. Bischoff HA, Ferrari, Conzelmann M, Stähelin HB, Orav JE, Dick W, , Carpenter MG, Adkin AL, Theiler R, Pfeifer M. Allum JHL. Is fall prevention by vitamin D mediated by balance control? *J Bone Min Res* 2005.
81. Dhesi JK, Jackson JHD, Bearne LM, Moniz M, Hurley MV, Swift GV, Allans TJ. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age and Ageing* 2004; 33: 589-595.
82. The Record Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2005; 365:1621-1628.
83. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D₃) for prevention of fractures in primary care *BMJ*, Apr 2005; 330: 1003.
84. Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people *BMJ*, Mar 2005; 330: 524 - 526.
85. Bortica P, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato G. High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. *Osteoporos Int.* 1999;9(3):226-9.
86. Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KI, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int.* 2005 Mar 3.
87. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Stachelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004 Apr 28;291(16):1999-2006.
88. Flicker L, Mend K, MacInnis RJ, Nowson C, Scherer S, Stein MS, Thomasx J, Hopper JL, Wark JD. Serum vitamin D and falls in older women in residential care in Australia. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Nov;51(11):1533-8.
89. Gillespie LD, Gillespie WI, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD000340.

Allegato A alla

Dgr n.

2964

del

11 OTT. 2005

pag. 12/12



90. Latham NK, Anderson CS, Reid IR. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical performance, and falls in older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Sep;51(9):1219-26. Review.
91. Sharkey JR, Giallani C, Haines PS, Branch LG, Busby-Whitehead J, Zohoori N. Summary measure of dietary musculoskeletal nutrient (calcium, vitamin D, magnesium, and phosphorus) intakes is associated with lower-extremity physical performance in homebound elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 2003 Apr;77(4):847-56.
92. Stephen WP, Klimiuk PS, Berry JL, Mawer EB. Annals high-dose vitamin D prophylaxis in Asian immigrants. *Lancet* 28: 1199-1202, 1981.
93. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol* 62: 265-281, 2005.
94. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteop Internat* 16: 713-16, 2005.