

il **m**edicop **p**ediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri

Ipovitaminosi D
e rachitismo da deficit
di vitamina D
Suggerimenti per
una corretta prevenzione

Giampiero I. Baroncelli
Gianluigi Laccetta
Francesco Massei
Silvano Bertelloni

SUPPLEMENTO

1

2016



**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Giampiero I. Baroncelli¹,
Gianluigi Laccetta¹,
Francesco Massei²,
Silvano Bertelloni¹

¹ U.O. Pediatria 1,

² U.O. Oncoematologia Pediatrica,
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Ipovitaminosi D e rachitismo da deficit di vitamina D

Suggerimenti per una corretta prevenzione

INTRODUZIONE

Gli studi sulla vitamina D sono aumentati in modo esponenziale in questi ultimi anni, soprattutto per quanto riguarda le sue possibili azioni extrascheletriche. La presenza di recettori per l'1,25-diidrossivitamina D [1,25(OH)₂D], il metabolita attivo della vitamina D che agisce come un vero e proprio ormone, in diversi organi e apparati¹, ha suggerito la possibilità che la vitamina D possa svolgere alcuni effetti extrascheletrici che potrebbero contribuire alla prevenzione o al trattamento di alcune patologie neoplastiche, alcune malattie croniche, il diabete mellito tipo 1, alcune malattie cardiovascolari o autoimmuni, le malattie allergiche, l'ipertensione arteriosa, l'osteoporosi senile, la sclerosi multipla, ecc.². Tuttavia, al momento attuale, le evidenze scientifiche non forniscono risultati concreti su un eventuale ruolo della vitamina D nella prevenzione e nella terapia di patologie extrascheletriche, mentre è ben conosciuta l'azione della vitamina D sul metabolismo osseo³. La valutazione dei livelli circolanti di 25-idrossivitamina D (25-OH-D) rappresenta il metodo migliore per valutare lo stato vitaminico D di un individuo. Tuttavia, i livelli ottimali di 25-OH-D in età pediatrica rimangono tuttora oggetto di dibattito⁴. Secondo le indicazioni di alcune autorevoli commissioni pediatriche internazionali⁵⁻⁷ e dell'Istituto di Medicina USA⁸, livelli di 25-OH-D ≥ 20 ng/ml sono sufficienti a garantire un'ottimale salute ossea per tutto il periodo dell'età pediatrica, mentre valori inferiori a tale soglia definirebbero una condizione di ipovitaminosi D. I fabbisogni attualmente raccomandati di vitamina D assicurano livelli circolanti di 25-OH-D ≥ 20 ng/ml nel 97,5% dei soggetti^{5,7,8}. Altre commissioni internazionali o nazionali^{9,10} suggeriscono invece di considerare come valori normali per l'età pediatrica livelli di 25-OH-D ≥ 30 ng/ml, come consigliato nel soggetto adulto.

La notevole variabilità e la scarsa precisione dei vari dosaggi attualmente disponibili in commercio per la misurazione dei livelli circolanti di 25-OH-D e la mancanza di uno *standard* qualitativo internazionale di riferimento universalmente riconosciuto rendono spesso difficile la corretta interpretazione dello stato vitaminico D evidenziato in un individuo. Infatti, i valori di 25-OH-D misurati con le comuni metodiche forniscono risultati sensibilmente più bassi (20-30%) rispetto a quelli ottenuti con tecniche più accurate, come la cromatografia ad alta risoluzione o, meglio ancora, la *tandem-mass (gold standard)*^{11,12}. Il costo elevato e la scarsa disponibilità di questa metodica ne limitano attualmente l'impiego nella pratica clinica sebbene il dosaggio molto preciso dei livelli circolanti di 25-OH-D consentirebbe di ridurre drasticamente i costi derivanti dall'uso improprio dei prodotti di vitamina D.

L'ipovitaminosi D può rappresentare una condizione predisponente

allo sviluppo del rachitismo da deficit di vitamina D che si caratterizza per la presenza di iperparatiroidismo secondario, livelli di 25-OH-D generalmente <15 ng/ml e soprattutto per la dimostrazione delle tipiche lesioni scheletriche che hanno significato diagnostico^{6,13}.

Il rachitismo è dovuto a un'insufficiente mineralizzazione della cartilagine di crescita per una carenza di calcio e fosforo determinato dal deficit di vitamina D. È soprattutto la carenza di fosforo, attraverso una mancata apoptosi dei condrociti ipertrofici della cartilagine di crescita, che causerebbe le tipiche alterazioni scheletriche del rachitismo¹². Il deficit di vitamina D determina inoltre una ridotta mineralizzazione della matrice ossea causando l'osteomalacia. Quindi, nel soggetto in accrescimento l'osteomalacia si associa al rachitismo mentre si manifesta, da sola, nel soggetto adulto, cioè quando le cartilagini di crescita hanno già raggiunto la loro completa ossificazione. Pertanto, nel bambino con deficit severo di vitamina D si osservano sia le lesioni scheletriche dovute al rachitismo, che sono evidenti soprattutto a carico dei polsi ("polso rachitico"), delle coste ("rosario rachitico"), delle ginocchia e delle caviglie ("caviglie rachitiche"), sia quelle causate dall'osteomalacia, che si manifestano soprattutto a carico delle ossa del cranio (craniotabe, platibasia dell'occipite, bozze frontali, craniosinostosi, caput quadratum, ritardata chiusura della fontanella anteriore, ecc.) e degli arti inferiori (varismo, valgismo o deformità multiple)¹².

L'insorgenza di ipovitaminosi D in adolescenza è piuttosto insidiosa poiché la sintomatologia è spesso modesta o del tutto assente¹⁴. I sintomi più frequenti sono rappresentati da dolori ossei e/o muscolari generalizzati o localizzati (prevalentemente al dorso, agli arti inferiori o alle ginocchia); possono associarsi incurvamento degli arti inferiori, ipo-tonia muscolare e facile affaticamento. Dal punto di vista radiologico, possono essere rilevati quadri misti di rachitismo e osteomalacia o segni di rarefazione ossea¹⁴.

Il rachitismo da deficit di vitamina D veniva considerato alcuni anni fa come una patologia di interesse ormai storico. Gli studi degli ultimi anni hanno invece dimostrato che i casi di rachitismo da deficit di vitamina D sono in aumento non solo in alcuni paesi in via di sviluppo ma anche nei paesi industrializzati¹³. Mentre i casi di rachitismo da deficit di vitamina D sono molto rari nei bambini italiani, alcuni dati epidemiologici mettono in evidenza che la

maggioranza dei pazienti affetti osservati nel nostro Paese sono di origine nord-africana, provenienti soprattutto dalla zona costiera e dalle zone settentrionali subsahariane, o di varie etnie della ex-Jugoslavia, Albania o dell'Est Europeo^{13,15-17}. Questo contrasta con l'attuale disponibilità di molti prodotti di vitamina D e il loro largo impiego nella pratica clinica.

In questo studio vengono presentati quattro pazienti affetti da rachitismo da deficit di vitamina D, con differenti modalità di esordio, recentemente osservati presso la Pediatria di Pisa.

CASI CLINICI

Caso 1

Bambino di 7 mesi di origine marocchina, nato in Italia, a termine, da parto eutocico. Il bambino viene inviato in clinica dai colleghi del Pronto Soccorso (PS) per il rilievo di ipocalcemia lieve (7,7 mg/dl) rilevata occasionalmente in seguito all'esecuzione di alcuni esami ematochimici eseguiti per febbre persistente. Dall'anamnesi emergeva che il bambino era allattato al seno in modo esclusivo e che non aveva mai ricevuto supplementazione con vitamina D. I genitori riferivano che si erano rivolti al pediatra soltanto in un'occasione e che si recavano in PS per qualsiasi necessità sanitaria. All'esame clinico il bambino presentava fontanella anteriore ampia (6,5 x 6 cm) e slargamento dei polsi (Fig. 1a). Gli esami ematochimici, oltre all'ipocalcemia, mettevano in evidenza ipofosfatemia, un aumento dei livelli di fosfatasi alcalina (ALP) e di paratormone (PTH) e una riduzione dei valori di 25-OH-D; i livelli di 1,25(OH)₂D erano ai limiti bassi della norma (Tab. I). L'esame radiologico confermava la diagnosi di rachitismo mostrando le tipiche lesioni a carico dei polsi (Fig. 1b) e delle ginocchia.

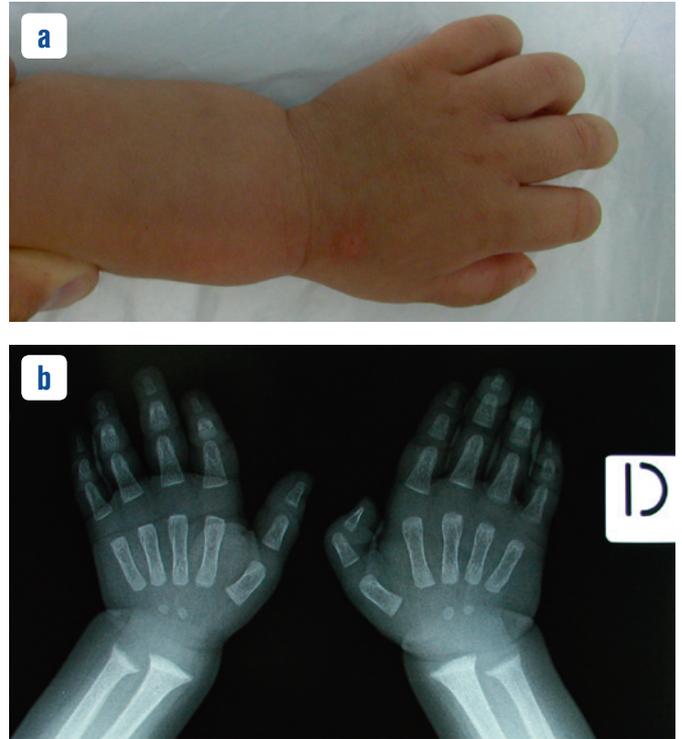
Per una scarsa compliance dei genitori con la terapia il bambino è stato sottoposto a trattamento con vitamina D₃ alla dose di 100000 U.I. per via orale, ogni 20 giorni, per 3 dosi consecutive. La vitamina D₃ veniva somministrata in occasione dei periodici controlli eseguiti in clinica ed era associata alla somministrazione domiciliare di calcio gluconato 10% per via orale (50 mg/kg per 20 giorni). La terapia determinava una completa risoluzione delle lesioni scheletriche; successivamente il bambino è stato supplementato con vitamina D₃ (500 U.I. nel 1° anno di vita e 750 U.I. nel 2° anno di vita) fino al compimento del 2° anno.

Caso 2

Bambino di origine albanese di 8 mesi, nato in Italia, a termine, da parto eutocico. Il bambino viene inviato dal PS per l'insorgen-

FIGURA 1.

Caso 1. Slargamento del polso ("braccialetto rachitico") (a) e Rx dei polsi e delle mani che dimostra la presenza delle tipiche lesioni da rachitismo: irregolarità del profilo epifisario della metafisi con slargamento delle metafisi distali del radio e dell'ulna e osteopenia diffusa (b).



za di crisi convulsiva tonico-clonica generalizzata della durata di circa 4 minuti, in apiressia, solo parzialmente responsiva alla somministrazione endorettale di diazepam. Dall'anamnesi emergeva che il bambino era allattato al seno in modo esclusivo senza supplementazione con vitamina D. I genitori riferivano di non avere disponibilità economiche sufficienti per l'acquisto della vitamina D che era stata regolarmente prescritta dal pediatra. All'esame clinico il bambino mostrava bozze frontali con fontanella anteriore ampia (6 x 6 cm), braccialetti, caviglie e rosario rachitico (Fig. 2). La diagnosi di rachitismo era confermata dall'esame radiologico che documentava le tipiche lesioni scheletriche a carico delle epifisi e delle metafisi dei polsi e delle ginocchia.

TABELLA I.

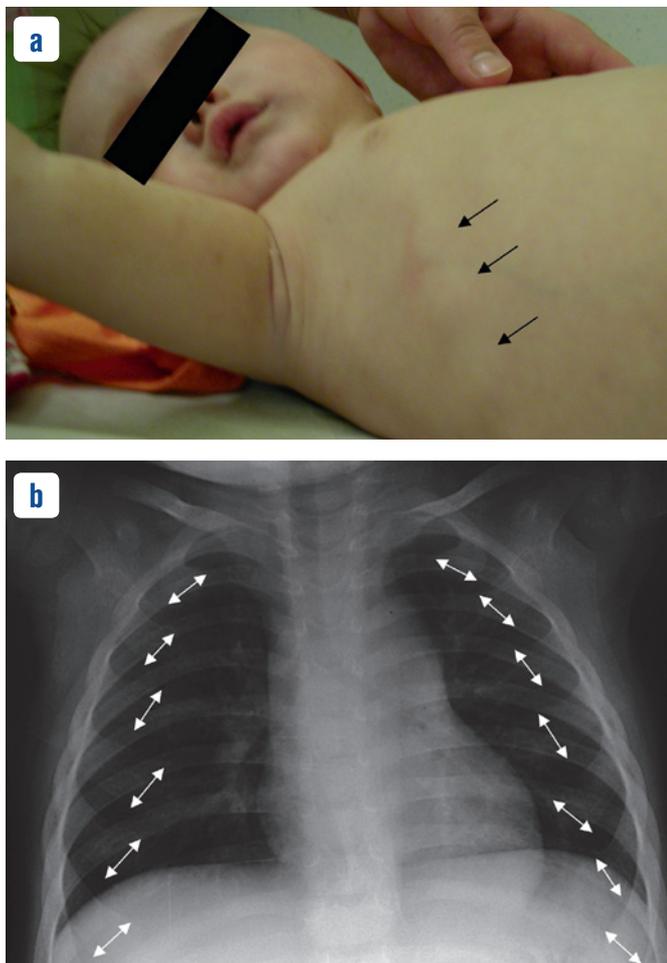
Principali parametri biochimici del metabolismo fosfo-calcico nei pazienti esaminati.

Parametri biochimici	Pazienti				v.n.
	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	
Calcio (mg/dl)	7,7	6,6	8,0	8,3	8,5-10,8
Fosfato (mg/dl)	3,5	3,7	3,3	3,6	4-7
ALP (U/l)	2650	3957	2244	1687	110-550
PTH (pg/ml)	285	243	268	193	15-65
25-OH-D (ng/ml)	3,8	2,2	4,4	4,1	20-100
1,25(OH) ₂ D (pg/ml)	21,4	84,8	18,5	22,6	20-80

ALP: fosfatasi alcalina totale; PTH: paratormone molecola intatta (dosaggio IRMA); 25-OH-D: 25-idrossivitamina D (dosaggio RIA); 1,25(OH)₂D: 1,25-dihrossivitamina D (dosaggio RIA).

FIGURA 2.

Caso 2. Rosario rachitico (a) e Rx del torace che dimostra lo slargamento della porzione costo-condrale (per deficit di mineralizzazione della cartilagine di accrescimento delle coste) (b). Le frecce indicano l'ipertrofia della giunzione costo-condrale in questo caso visibile anche all'esame clinico.



Gli esami ematochimici mettevano in evidenza una grave ipocalcemia (6,6 mg/dl) che si associava a iperparatiroidismo secondario con ipofosfatemia e ridotti livelli di 25-OH-D, mentre i valori di 1,25(OH)₂D risultavano lievemente al di sopra della norma (Tab. I). Il bambino è stato sottoposto a trattamento con vitamina D₃ (4000 U.I.) per 4 mesi associata a calcio gluconato 10% inizialmente per via e.v. e successivamente per via orale (50 mg/kg per 25 giorni con risoluzione completa delle lesioni scheletriche (Fig. 3). Dopo la guarigione il bambino è stato sottoposto a profilassi con vitamina D₃ (750 U.I.) fino al compimento del 2° anno di età.

Caso 3

Bambina di origine tunisina di 1,4 anni, nata in Italia, a termine, da parto eutocico. La bambina viene inviata dal pediatra per varismo ingravescente degli arti inferiori, soprattutto a carico delle tibie. La bambina era stata allattata al seno in modo esclusivo fino al 9° mese di vita senza ricevere supplementazione con vitamina D, nonostante le indicazioni fornite dal pediatra. All'esame clinico, oltre al varismo (Fig. 4a), la bambina mostrava braccialetti rachitici di grado modesto con una fontanella anteriore di 3 x 3,5 cm. Gli

esami ematochimici mettevano in evidenza una lieve ipocalcemia (8,0 mg/dl) con un aumento dei livelli di ALP e PTH e ridotti livelli di 25-OH-D e di 1,25(OH)₂D (Tab. I). L'indagine radiologica degli arti inferiori dimostrava la presenza delle tipiche lesioni scheletriche da rachitismo (Fig. 4b).

La bambina è stata trattata con vitamina D₃ alla dose di 3500 U.I./die per 4 mesi, associata a calcio gluconato 10% per via orale (50 mg/kg per 15 giorni) mostrando una completa risoluzione delle lesioni rachitiche e del varismo. La bambina è stata poi supplementata con 750 U.I. di vitamina D₃ fino a 2,5 anni.

Caso 4

Bambina di origine senegalese di 3 anni, nata in Italia, a termine, da parto eutocico. Viene inviata dal pediatra per la presenza di gravi deformità degli arti inferiori associate a notevoli difficoltà alla deambulazione. I genitori riferivano che tali deformità si erano manifestate, con un rapido aggravamento, negli ultimi 4 mesi e che la bambina non è stata sottoposta a nessun accertamento medico nel paese di origine dove tutta la famiglia aveva trascorso gli ultimi 6 mesi. Inoltre, i dati anamnestici mettevano in evidenza che la bambina era stata allattata esclusivamente al seno fino a 10 mesi e che non aveva mai assunto vitamina D, poiché i genitori avevano ritenuto che non fosse realmente necessaria, in quanto nel loro paese nessun bambino veniva sottoposto a tale trattamento. La bambina aveva iniziato a camminare a circa 15 mesi e aveva mostrato un progressivo ritardo di crescita durante il 2° anno di vita. Nonostante queste evidenze, i genitori non avevano ritenuto opportuno eseguire alcuna consulenza dal pediatra, pensando che sarebbe guarita da sola.

All'esame clinico la bambina presentava bozze frontali, braccialetti, caviglie e rosario rachitico e gravi deformità a carico degli arti inferiori con tibia recurvata (Fig. 5). Gli esami ematochimici erano indicativi di una condizione di grave deficit di vitamina D con iperparatiroidismo secondario, ipofosfatemia, aumento dei livelli di ALP e livelli di 1,25(OH)₂D ai limiti bassi della norma (Tab. I).

La bambina è stata trattata con vitamina D₃ alla dose di 100000 U.I. per via orale ogni 20 giorni per 4 dosi consecutive associate a calcio carbonato (60 mg/kg per 30 giorni), seguita da una supplementazione con 1000 U.I./die di vitamina D₃ per 1 anno. Dopo 6 mesi le lesioni rachitiche a carico dei polsi e delle ginocchia erano completamente risolte ma permanevano, seppur in grado minore, le gravi deformità scheletriche a carico dell'estremità distale dei femori e delle tibie (Fig. 6).

COMMENTI

I casi di rachitismo da deficit di vitamina D descritti nel presente studio confermano l'attualità di tale patologia e la necessità di una particolare attenzione alla prevenzione dell'ipovitaminosi D nei soggetti a maggior rischio. Tutti mostravano una grave carenza di vitamina D con iperparatiroidismo secondario, aumento dei livelli di ALP, ipocalcemia di grado lieve o grave e ipofosfatemia. Un paziente (caso 2) aveva livelli di 1,25(OH)₂D lievemente aumentati, come compenso alla severa ipocalcemia ed espressione di una forma di rachitismo da deficit di vitamina D in fase iniziale. Gli altri pazienti presentavano valori di 1,25(OH)₂D ridotti o ai limiti bassi della norma che erano indicativi di una forma di rachitismo da deficit di vitamina D in fase più avanzata. Dall'anamnesi emergeva che tutti i pazienti erano nati in Italia e che avevano ricevuto allattamento materno esclusivo e prolungato in assenza di supplementazione con vitamina D. Le motivazioni della mancata assunzione di vitamina D erano diverse: sporadici control-

FIGURA 3.

Caso 2. (a) Rx degli arti inferiori alla diagnosi: irregolarità e sfrangiamento del profilo epifisario delle metafisi con slargamento “a coppa” delle metafisi distali del femore e prossimali e distali della tibia. Osteopenia diffusa. (b) Rx degli arti inferiori dopo terapia con vitamina D: completa risoluzione delle lesioni rachitiche a carico delle metafisi con netto miglioramento dell’osteopenia.



li clinici e poca fiducia nei consigli del pediatra, scarse disponibilità economiche, basso livello socio-culturale, errata credenza che il latte materno sia sufficiente a coprire tutti i fabbisogni del bambino e mancanza di sufficienti informazioni sulla necessità della supplementazione con vitamina D.

L'insorgenza di ipovitaminosi D può essere favorita dal colore scuro della pelle e da motivazioni religiose e culturali che possono esitare in una ridotta esposizione solare delle madri durante la gravidanza per un'eccessiva copertura con indumenti. Infatti, un'ipovitaminosi D materna può determinare un ridotto apporto di 25-OH-D al feto durante la gestazione e, conseguentemente, scarse riserve di vitamina D nel neonato. Per ovviare a questa possibile carenza precoce di vitamina D l'Accademia Americana di Pediatria (AAP)⁵ consiglia di iniziare la supplementazione con vitamina D fin dalla nascita in tutti i lattanti, sia allattati al seno sia con formula. Questo perché il contenuto di vitamina D nel latte materno (circa 50 U.I./l) è insufficiente a coprire i fabbisogni raccomandati, mentre l'apporto di vitamina D assunto con le formule è strettamente dipendente dalle quantità che ne vengono assunte giornalmente¹⁸. Non vi è alcuna indicazione a eseguire la valutazione dello stato vitaminico D nel neonato e nel lattante sano prima e durante la normale supplementazione con vitamina D.

Sulla base delle conoscenze scientifiche attuali l'apporto minimo

consigliato (*Adequate Intake, AI*) di vitamina D per la prevenzione dell'ipovitaminosi D nel 1° anno di vita è di 400 U.I./die, con un limite massimo tollerabile di 1000 U.I./die nei primi 6 mesi di vita^{5,7,8} e fino a 1500 U.I./die nel 2° semestre di vita⁵. Secondo le indicazioni della AAP⁵ e dell'ESPGHAN/NASPGHAN⁷ la supplementazione con vitamina D è raccomandata almeno durante il 1° anno di vita. Nei soggetti a rischio di ipovitaminosi D (allattati al seno con scarsa *compliance* con la supplementazione con vitamina D, soggetti di pelle scura soprattutto se vivono a elevate latitudini, soggetti affetti da patologie croniche e istituzionalizzati) sarebbe opportuno continuare la supplementazione con vitamina D, con almeno 600 U.I./die, anche nel 2° anno di vita^{5,7,8,18}. I fabbisogni minimi raccomandati di vitamina D (*Recommended Dietary Allowances, RDA*) nel 2° anno di vita sono di 600 U.I./die con un massimo di 2000 U.I.-2500 U.I./die^{5,7,8}. Poiché il rischio di rachitismo da deficit di vitamina D è maggiore nei primi 2 anni di vita, quando la velocità di crescita è più elevata, la supplementazione con vitamina D potrebbe essere proseguita, ai dosaggi raccomandati, anche nel 2° anno di vita non solo nei soggetti a rischio di ipovitaminosi D, come indicato dalla AAP⁵ e dall'ESPGHAN/NASPGHAN⁷, ma in tutti i soggetti¹⁸. Infatti, una grave carenza di vitamina D può manifestarsi anche nel 2° anno di vita, qualora la

FIGURA 4.

Caso 3. Varismo degli arti inferiori, soprattutto a carico delle tibie (a). Rx degli arti inferiori alla diagnosi: notevole irregolarità e sfrangiamento del profilo epifisario delle metafisi con slargamento delle metafisi distali del femore e prossimali e distali della tibia. Lo slargamento bimalleolare (per deficit di mineralizzazione delle metafisi distali della tibia e del perone) è alla base delle cd. "caviglie rachitiche". È inoltre evidente osteopenia diffusa (b).



supplementazione con vitamina D non sia stata effettuata o sia stata sospesa alla fine del 1° anno di età o se le condizioni di rischio di ipovitaminosi D dovessero persistere. In Tabella II sono riportati alcuni suggerimenti per una corretta prevenzione dell'ipovitaminosi D nel bambino sano nei primi 2 anni di età.

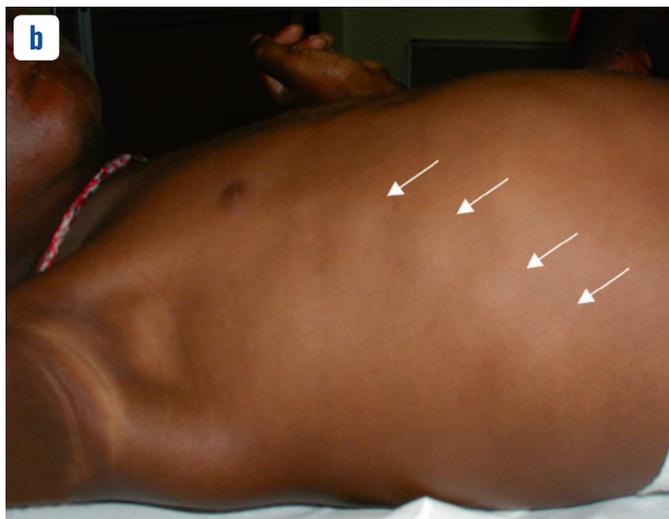
Nel bambino in età scolare e nell'adolescente la somministrazione quindicinale o mensile di 25000 U.I.-50000 U.I. di vitamina D è generalmente sufficiente per risolvere l'ipovitaminosi D. Tali dosaggi sono ben tollerati e la *compliance* è generalmente buona. La somministrazione di 100000 U.I. di vitamina D può essere in grado di mantenere un normale stato vitaminico D per circa 3 mesi¹⁹. I soggetti affetti da alcune condizioni patologiche, attraverso me-

canismi patogenetici diversi, possono essere maggiormente esposti al rischio di ipovitaminosi D²⁰ (Tab. III). Questi pazienti dovrebbero essere periodicamente (almeno 2 volte l'anno) sottoposti a valutazione dello stato vitaminico D e di altri parametri ematochimici del metabolismo fosfo-calcico (calcio, fosforo, ALP e PTH)⁵. In tali condizioni patologiche i fabbisogni di vitamina D sono più elevati (800 U.I.-2000 U.I./die) rispetto a quelli dei soggetti sani²⁰; nella maggior parte dei casi, il dosaggio di vitamina D deve essere adattato in base ai livelli circolanti di 25-OH-D.

I fabbisogni raccomandati di vitamina D nel nato pretermine non sono ancora ben definiti e sono in parte ancora empirici. Gli apporti consigliati di vitamina D sono compresi tra 400 U.I. e 1000 U.I./die^{7,21}.

FIGURA 5.

Caso 4. Braccialetto rachitico (a), rosario rachitico (b) e varismo severo degli arti inferiori, con tibia recurvata (c). Le frecce indicano le tipiche alterazioni a carico del torace dovute all'ipertrofia della giunzione costo-condrale.



Le ultime indicazioni della AAP²² consigliano invece apporti di vitamina D più bassi e differenziati in base al peso; nei nati pretermine con peso alla nascita < 1500 g è consigliata la supplementazione con 200 U.I.-400 U.I./die di vitamina D, mentre se il peso alla nascita è > 1500 g, o nei nati pretermine che hanno raggiunto tale peso e assumono in modo adeguato la nutrizione enterale, è consigliato lo stesso apporto di vitamina D raccomandato nei nati a termine, cioè almeno 400 U.I./die con un limite massimo di 1000 U.I./die.

Uno studio in pretermine di età gestazionale compresa tra 28 e 34 settimane ha messo in evidenza che un apporto di vitamina D di 800 U.I./die, pur non modificando la densità minerale ossea totale, risultava più efficace nel prevenire un deficit di vitamina D a 40 settimane e a 3 mesi di età corretta rispetto alla somministrazione di 400 U.I./die. Dallo studio emergeva inoltre che nei nati pretermine sottoposti a supplementazione con 800 U.I./die dovrebbero essere monitorati i livelli di 25-OH-D per la possibile insorgenza, anche se molto rara, di potenziali effetti tossici da vitamina D²³.

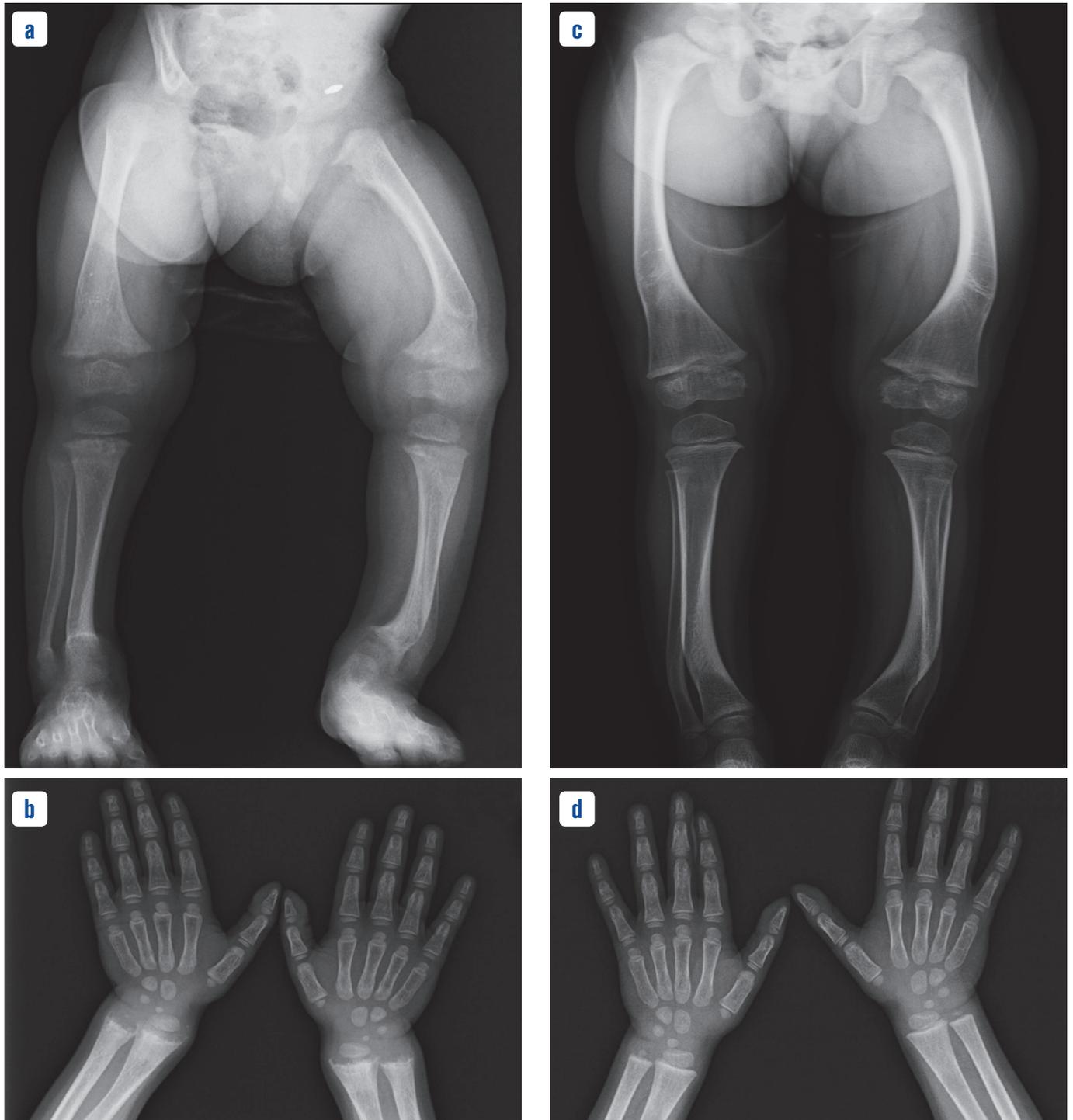
Per quanto riguarda i *cd.* "late preterm" (età gestazionale 34-36+6 sett.) non vi sono al momento indicazioni specifiche ed essi dovrebbero essere supplementati con vitamina D nello stesso modo in cui lo sono i nati sani a termine.

Un altro studio²⁴ ha dimostrato che il 64% dei nati pretermine alla

nascita e il 35% dei nati pretermine al momento della dimissione avevano un ridotto stato vitaminico D (livelli di 25-OH-D < 20 ng/ml); dallo studio era inoltre evidente che il 63% delle madri presentava ipovitaminosi D. Questi dati sottolineano l'importanza dello stato vitaminico D materno anche nel nato pretermine e la necessità di supplementare le gestanti con vitamina D secondo i fabbisogni raccomandati (400 U.I./die fino a un massimo di 4000 U.I./die)^{5,8}. L'obesità potrebbe rappresentare una condizione predisponente all'ipovitaminosi D. Studi osservazionali e clinici hanno dimostrato che lo stato vitaminico D e la massa grassa sono inversamente correlati tra loro. Una ridotta biodisponibilità di vitamina D, per un aumentato deposito della stessa nel tessuto adiposo (*cd.* "sequestro della vitamina D"), potrebbe rappresentare la causa principale dei ridotti livelli di 25-OH-D osservati nei pazienti obesi. A conferma di tale ipotesi è stato dimostrato che lo stato vitaminico D migliora sensibilmente, anche senza supplementazione con vitamina D, qualora il paziente perda peso. Comunque, il gradiente di deposito di vitamina D nel tessuto adiposo e i meccanismi che lo regolano non sono conosciuti. Inoltre, non è chiaro se una condizione di ipovitaminosi D rappresenti una semplice conseguenza dell'obesità o se abbia un reale ruolo nelle complesse interazioni tra l'attività degli adipociti, i processi infiammatori, la resistenza all'insulina e le com-

FIGURA 6.

Caso 4. Rx degli arti inferiori (a) e dei polsi e mani (b) alla diagnosi. Sono evidenti irregolarità, slargamento e sfrangiamento delle metafisi distali del radio, dell'ulna e del femore e delle metafisi prossimali e distali della tibia. Sono inoltre presenti gravi deformazioni delle estremità distali dei femori e delle tibie. Rx degli arti inferiori (c) e dei polsi e mani (d) dopo terapia. Si rileva la risoluzione completa delle lesioni rachitiche a carico delle metafisi distali del radio, dell'ulna e del femore e delle metafisi prossimali e distali della tibia. È inoltre evidente un miglioramento delle deformità a carico delle estremità distali dei femori e delle tibie e del contenuto minerale osseo.



plicanze a lungo termine dell'obesità^{25,26}. Le indicazioni e le eventuali dosi di vitamina D da somministrare nei pazienti obesi non sono definite e sono ancora sostanzialmente empiriche. Per garantire un adeguato stato vitaminico D sembrerebbero necessari apporti

di vitamina D 2-3 volte superiori rispetto ai fabbisogni dei soggetti normali^{9,26}. La durata dell'eventuale supplementazione non è nota. Uno studio in bambini e adolescenti obesi di età compresa tra 8 e 18 anni ha dimostrato che la somministrazione di 25000 U.I.

TABELLA II.

Suggerimenti per una corretta prevenzione dell'ipovitaminosi D nel bambino sano nei primi 2 anni di età.

Iniziare alla nascita indipendentemente dal tipo di allattamento
Utilizzare formulazioni contenenti solo vitamina D*
Somministrare quotidianamente, per via orale, in dose unica giornaliera e alla stessa ora (migliora la compliance)
Utilizzare formulazioni che consentano la somministrazione di un piccolo volume di prodotto ^o
Somministrare il prodotto da solo o con piccole quantità di alimenti (a temperatura non elevata) [^]
Non utilizzare dosi settimanali, quindicinali o mensili o metaboliti attivi della vitamina D

* L'associazione con altre vitamine, minerali o composti non è necessaria, a eccezione, eventualmente, della vitamina K per la prevenzione della forma tardiva dell'emorragia da deficit di vitamina K soprattutto nell'allattato al seno. ^o Es. gocce o soluzioni. Le perle e le capsule spremibili, dato il contenuto fisso di vitamina D (400 U.I.), possono essere utilizzate per coprire il fabbisogno raccomandato solo nel 1° anno di vita. [^] Somministrare direttamente in bocca solo se la dose è già stata calcolata.

alla settimana per 9 settimane era in grado di normalizzare lo stato vitaminico D in oltre l'84% dei casi ²⁷. Comunque, i reali benefici, basati sull'evidenza, della somministrazione di vitamina D nei pazienti obesi rimangono da dimostrare.

CONCLUSIONI

I risultati dello studio confermano che la mancata supplementazione con vitamina D negli allattati al seno in modo esclusivo e prolungato è la causa principale dell'insorgenza di rachitismo da deficit di vitamina D nel 1° anno di vita. Dopo il 1° anno di età la scarsa esposizione solare durante il periodo estivo e la mancata supplementazione con vitamina D rappresentano i maggiori fattori che espongono il bambino al rischio di ipovitaminosi D e rachitismo da deficit di vitamina D. Un'elevata pigmentazione cutanea può rappresentare un ulteriore fattore predisponente all'ipovitaminosi D, riducendo la sintesi di vitamina D per un effetto di filtro dei raggi UV-B, soprattutto se il bambino vive in zone comprese nella "cd. zona di inverno della vitamina D" che comprende anche l'Italia ¹⁸. La supplementazione con vitamina D ai dosaggi consigliati rappresenta quindi il modo più semplice ed efficace per la prevenzione dell'ipovitaminosi D e del rachitismo da deficit di vitamina D. Per ottimizzare gli effetti della prevenzione il pediatra dovrebbe, non solo consigliare, ma anche verificare che il bambino riceva regolarmente la supplementazione con vitamina D, soprattutto durante il 1° anno di vita e nei soggetti nei quali il rischio di ipovitaminosi D è maggiore.

Bibliografia

- Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88(Suppl):491S-9.
- Holick MF. Vitamin D and health: evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2009;7:2-19.
- Reid IR. What diseases are causally linked to vitamin D deficiency? *Arch Dis Child* 2016;101:185-9.
- Fuleihan GH, Bouillon R, Clarke B, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. *J Bone Miner Res* 2015;30:1119-33.
- Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition.

TABELLA III.

Principali condizioni a maggior rischio di ipovitaminosi D.

Terapia cronica con glucocorticoidi
Terapia cronica con fenobarbital e dintoina
Terapia cronica con antiretrovirali
Malassorbimento cronico
Malattie epato-biliari
Malattie croniche

- Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents.* *Pediatrics* 2008;122:1242-52.
- Misra M, Pocaud D, Petryk A, et al.; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations.* *Pediatrics* 2008;122:398-417.
 - Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al.; ESPGHAN Committee on Nutrition. *Vitamin D in the healthy European paediatric population.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:692-701.
 - Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. *The 2011 Report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know.* *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
 - Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.* *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
 - Consensus Vitamina D in età pediatrica.* *Riv Ital Ped Prev e Soc* 2015;(Suppl 3).
 - Barake M, Daher RT, Sallit I, et al. *25-hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making.* *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:835-43.
 - Enko D, Fridrich L, Rezanka E, et al. *25-hydroxy-vitamin D status: limitations in comparison and clinical interpretation of serum levels across different assay methods.* *Clin Lab* 2014;60:1541-50.
 - Baroncelli GI, Vierucci F, Bertelloni S. *Rachitismo da deficit di vitamina D: indicazioni per la diagnosi e la terapia.* In: Baroncelli GI, editor. *Ipovitaminosi D. Prevenzione e trattamento nel neonato, nel bambino e nell'adolescente.* Fidenza: Edizioni Mattioli 2011, pp. 99-121.
 - Bertelloni S, Lippi G, Montagnana M, et al. *Ipovitaminosi D in adolescenza: un aspetto spesso trascurato.* In: Baroncelli GI, editor. *Ipovitaminosi D. Prevenzione e trattamento nel neonato, nel bambino e nell'adolescente.* Fidenza: Edizioni Mattioli 2011, pp. 75-86.
 - Guala A, Guarino R, Ghiotti P, et al. *Il rachitismo in Piemonte. Una sorveglianza negli ospedali.* *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2006;9(2).
 - D'Eufemia P, Parisi P, Celli M, et al. *Vitamin D deficiency rickets in five "at-risk" children.* *Pediatr Int* 2012;54:152-5.
 - Frasca D, G. Morganti G, Cherubini S. *Un caso di rachitismo carenziale in una coppia di gemelli.* *Ped Med Chir* 2013;35:130-3.
 - Baroncelli GI, Vierucci F, Bertelloni S. *Profilassi dell'ipovitaminosi D nel lattante e nel bambino.* In: Baroncelli GI, editor. *Ipovitaminosi D. Prevenzione e trattamento nel neonato, nel bambino e nell'adolescente.* Fidenza: Edizioni Mattioli 2011, pp. 49-74.
 - Tau C, Ciriani V, Scaiola E, Acuna M. *Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina.* *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:651-4.
 - Scirè G, Ubertini GM. *Ipovitaminosi D nelle patologie croniche del bambino e dell'adolescente.* In: Baroncelli GI, editor. *Ipovitaminosi D. Prevenzione e trattamento nel neonato, nel bambino e nell'adolescente.* Fidenza: Edizioni Mattioli 2011, pp. 123-41.
 - World Health Organization. *Guidelines on optimal feeding of low birth weight infants in low- and middle-income countries.* Geneva, Switzerland: World Health Organization 2011.
 - Abrams SA; Committee on Nutrition. *Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants.* *Pediatrics* 2013;131:e1676-83.
 - Natarajan CK, Sankar MJ, Agarwal R, et al. *Trial of daily vitamin D supplementation in preterm infants.* *Pediatrics* 2014;133:e628-34.
 - Monangi N, Slaughter JL, Dawodu A, et al. *Vitamin D status of early preterm infants and the effects of vitamin D intake during hospital stay.* *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F166-8.
 - Vanlint S. *Vitamin D and obesity.* *Nutrients* 2013;5:949-56.
 - Peterson CA. *Vitamin D deficiency and childhood obesity: interactions, implications, and recommendations.* *J Nutr Diet Suppl* 2015;7:29-39.
 - Radhakishun NN, van Vliet M, Poland DC, et al. *Efficacy and tolerability of a high loading dose (25,000 IU weekly) vitamin D3 supplementation in obese children with vitamin D insufficiency/deficiency.* *Horm Res Paediatr* 2014;82:103-6.

DIBASE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione
 DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale
 DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale
 DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile
 DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione 10 ml contengono: colecalciferolo (vitamina D₃) 2,5 mg pari a 100.000 U.I. 1 goccia contiene: 250 U.I. di vitamina D₃.
DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale Un contenitore monodose contiene: colecalciferolo (vitamina D₃) 0,625 mg pari a 25.000 U.I.
DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale Un contenitore monodose contiene: colecalciferolo (vitamina D₃) 1,25 mg pari a 50.000 U.I.
DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile Una fiala contiene: colecalciferolo (vitamina D₃) 2,5 mg pari a 100.000 U.I.
DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile Una fiala contiene: colecalciferolo (vitamina D₃) 7,5 mg pari a 300.000 U.I.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile; soluzione orale; gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

DIBASE può essere somministrato a cadenza giornaliera, settimanale, mensile o annuale (vedere paragrafo 5.2). In caso di terapia per via orale, si raccomanda di somministrare DIBASE durante i pasti (vedere paragrafo 5.2). La terapia per via intramuscolare è indicata solo in caso di sindromi da malassorbimento.

Prevenzione della carenza di vitamina D: la somministrazione preventiva di DIBASE è consigliata in tutte le condizioni caratterizzate da maggior rischio di carenza o da aumentato fabbisogno. È generalmente riconosciuto che la prevenzione della carenza di vitamina D deve essere effettuata:
 - in maniera sistematica nel neonato (in particolare nel prematuro), nell'attante, nella donna in gravidanza (ultimo trimestre) e nella donna che allatta alla fine dell'inverno e in primavera, nel soggetto anziano, eventualmente nel bambino e nell'adolescente se l'esposizione solare è insufficiente;
 - nelle seguenti condizioni:

- scarsa esposizione solare o intensa pigmentazione cutanea, regime alimentare squilibrato (povero di calcio, vegetariano, ecc.), patologie dermatologiche estese o malattie granulomatose (tubercolosi, lebbra, ecc.);
- soggetti in trattamento con anticonvulsivanti (barbiturici, fenitoina, primidone);
- soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi a lungo termine;
- patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
- insufficienza epatica.

Trattamento della carenza di vitamina D: la carenza di vitamina D deve essere accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio. Il trattamento è teso a ripristinare i depositi di vitamina D e sarà seguito da una terapia di mantenimento se persiste il rischio di carenza, ad un dosaggio di vitamina D idoneo alla prevenzione (vedi sopra "Prevenzione della carenza di vitamina D"). Nella maggior parte dei casi è consigliabile non superare, in fase di trattamento, una dose cumulativa di 600.000 U.I. all'anno, salvo diverso parere del medico. A titolo indicativo si fornisce il seguente schema posologico, da adattare a giudizio del medico sulla base della natura e gravità dello stato carenziale (vedere anche paragrafo 4.4).

DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione Le posologie giornaliere sotto indicate possono essere assunte anche una volta alla settimana moltiplicando per sette la dose giornaliera indicata. **Neonati, Bambini e Adolescenti (<18 anni)** Prevenzione: 2-4 gocce al giorno (pari a 500-1.000 U.I. di vitamina D₃). **Trattamento:** 8-16 gocce al giorno (pari a 2.000-4.000 U.I. di vitamina D₃) per 4-5 mesi. **Donne in gravidanza** 3-4 gocce al giorno (pari a 750-1.000 U.I. di vitamina D₃) nell'ultimo trimestre. **Adulti e Anziani** Prevenzione: 3-4 gocce al giorno (pari a 750-1.000 U.I. di vitamina D₃). In soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario aumentare il dosaggio fino a 8 gocce al giorno (pari a 2.000 U.I. di vitamina D₃). **Trattamento:** 20-40 gocce al giorno (pari a 5.000-10.000 U.I. di vitamina D₃) per 1-2 mesi. **Istruzioni per l'uso** La confezione contiene 1 flacone ed un contagocce. Il flacone è dotato di una capsula a prova di bambino. Il contagocce è dotato di una custodia. Per l'impiego seguire le istruzioni sotto riportate:

- aprire il flacone rimuovendo la capsula nel modo seguente: premere e contemporaneamente svitare (vedi Figura 1);
- svitare la custodia in plastica che avvolge la punta del contagocce (vedi Figura 2);
- inserire il contagocce nel flacone per prelevare il contenuto. Dosare le gocce in un cucchiaino e somministrare (vedasi "Posologia e modo di somministrazione");
- chiudere il flacone (vedi Figura 3). Riavvitare la custodia sulla punta del contagocce;
- riporre il flacone ed il contagocce nella confezione.

DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale Neonati, Bambini e Adolescenti (<18 anni) **Prevenzione:** 1 contenitore monodose (pari a 25.000 U.I. di vitamina D₃) ogni 1-2 mesi. **Trattamento:** 1 contenitore monodose (pari

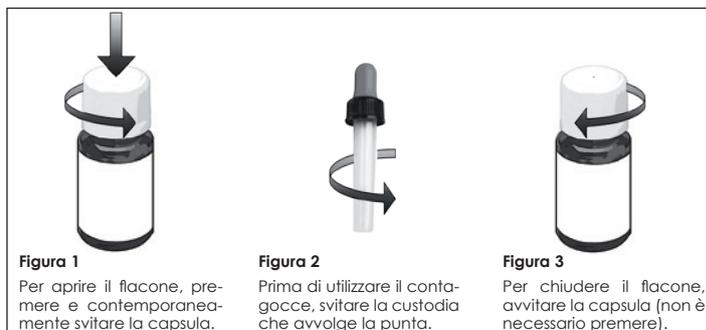


Figura 1

Per aprire il flacone, premere e contemporaneamente svitare la capsula.

Figura 2

Prima di utilizzare il contagocce, svitare la custodia che avvolge la punta.

Figura 3

Per chiudere il flacone, avvitare la capsula (non è necessario premere).

a 25.000 U.I. di vitamina D₃) una volta a settimana per 16-24 settimane. **Donne in gravidanza** 1 contenitore monodose (pari a 25.000 U.I. di vitamina D₃) una volta al mese nell'ultimo trimestre. **Adulti e Anziani** **Prevenzione:** 1 contenitore monodose (pari a 25.000 U.I. di vitamina D₃) una volta al mese. In soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario aumentare il dosaggio a 2 contenitori monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D₃) una volta al mese. **Trattamento:** 2 contenitori monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D₃) una volta alla settimana per 8-12 settimane.

DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale Neonati, Bambini e Adolescenti (<18 anni) **Prevenzione:** 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D₃) ogni 2-4 mesi. **Trattamento:** 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D₃) una volta a settimana per 8-12 settimane. **Donne in gravidanza** 2 contenitori monodose (pari a 100.000 U.I. di vitamina D₃) all'inizio dell'ultimo trimestre. **Adulti e Anziani** **Prevenzione:** 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D₃) ogni 2 mesi. In soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario aumentare il dosaggio a 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D₃) una volta al mese. **Trattamento:** 1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D₃) una volta alla settimana per 8-12 settimane.

DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile Neonati fino a 24 mesi **Prevenzione:** Si consiglia di somministrare le dosi con DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione oppure con DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale o con DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale. **Trattamento:** 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D₃) una volta al mese per 4-6 mesi. **Bambini e Adolescenti (2-18 anni)** **Prevenzione:** 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D₃) ogni 4-8 mesi. **Trattamento:** 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D₃) una volta al mese per 4-6 mesi. **Donne in gravidanza** 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D₃) all'inizio dell'ultimo trimestre. **Adulti e Anziani** **Prevenzione:** 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D₃) ogni 4 mesi. In soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario aumentare il dosaggio a 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D₃) ogni 2 mesi. **Trattamento:** 2 fiale (pari a 200.000 U.I. di vitamina D₃) una volta al mese per 3 mesi. **Istruzioni per l'uso** Le dosi possono essere somministrate per via orale o intramuscolare. Le fiale sono dotate di anello di prerottura e devono essere aperte nel modo seguente: tenere con una mano la parte inferiore della fiala; porre l'altra mano sulla parte superiore posizionando il pollice al di sopra dell'anello bianco ed esercitare una pressione.

DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile Neonati fino a 24 mesi Si consiglia di somministrare le dosi con DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione oppure con DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale o con DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale. **Bambini e Adolescenti (2-18 anni)** **Prevenzione:** 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D₃) una volta all'anno. **Trattamento:** 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D₃) da ripetere dopo 3 mesi. **Adulti e Anziani** **Prevenzione:** 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D₃) una volta all'anno. In soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario aumentare il dosaggio a 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D₃) ogni 6 mesi. **Trattamento:** 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D₃) da ripetere dopo 6 settimane. **Istruzioni per l'uso** Le dosi possono essere somministrate per via orale o intramuscolare. Le fiale sono dotate di anello di prerottura e devono essere aperte nel modo seguente: tenere con una mano la parte inferiore della fiala; porre l'altra mano sulla parte superiore posizionando il pollice al di sopra dell'anello bianco ed esercitare una pressione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al colecalciferolo o a uno qualsiasi degli eccipienti. Ipercalcemia, ipercalcemia. Calcolosi renale (nefrolitiasi, nefrocalcolosi). Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In caso di somministrazioni prolungate con alti dosaggi, si consiglia di monitorare il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo. Interrompere l'assunzione di DIBASE quando il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo supera i 100 ng/ml (pari a 250 nmol/l). Nei pazienti anziani già in trattamento con glicosidi cardiaci o diuretici è importante monitorare la calcemia e la calcemia. In caso di ipercalcemia o di insufficienza renale, ridurre la dose o interrompere il trattamento. Per evitare un sovradosaggio, tenere conto della dose totale di vitamina D in caso di associazione con trattamenti contenenti già vitamina D, cibi addizionati con vitamina D o in caso di utilizzo di latte arricchito con vitamina D. Nei seguenti casi può essere necessario un aumento dei dosaggi rispetto a quelli indicati:

- soggetti in trattamento con anticonvulsivanti o barbiturici (vedere paragrafo 4.5);

- soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con ipolipidizzanti quali colestipolo, colestiramina e orlistat (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con antiacidi contenenti alluminio (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti obesi (vedere paragrafo 5.2);
- patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi fibrosistica);
- insufficienza epatica.

Il prodotto deve essere prescritto con cautela a pazienti affetti da sarcoidosi, a causa del possibile incremento del metabolismo della vitamina D nella sua forma attiva. In questi pazienti occorre monitorare il livello del calcio nel siero e nelle urine. Pazienti affetti da insufficienza renale presentano un alterato metabolismo della vitamina D; perciò, se devono essere trattati con colecalciferolo, è necessario monitorare gli effetti sull'omeostasi di calcio e fosfato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante di anticonvulsivanti o barbiturici può ridurre l'effetto della vitamina D₃ per inattivazione metabolica. In caso di trattamento con diuretici fiazidici, che riducono l'eliminazione urinaria del calcio, è raccomandato il controllo delle concentrazioni sieriche di calcio. L'uso concomitante di glucocorticosteroidi può ridurre l'effetto della vitamina D₃. In caso di trattamento con farmaci contenenti la digitale, la somministrazione orale di calcio combinato con la vitamina D aumenta il rischio di tossicità della digitale (aritmia). È pertanto richiesto lo stretto controllo del medico e, se necessario, il monitoraggio elettrocardiografico e delle concentrazioni sieriche di calcio. Un concomitante uso di antiacidi contenenti alluminio può interferire con l'efficacia del farmaco, diminuendo l'assorbimento della vitamina D, mentre preparati contenenti magnesio possono esporre al rischio di ipermagnesemia. Studi sugli animali hanno suggerito un possibile potenziamento dell'azione del warfarin quando somministrato con calciferolo. Sebbene non vi siano simili evidenze con l'impiego di colecalciferolo è opportuno usare cautela quando i due farmaci vengono usati contemporaneamente. La colestiramina, il colestipolo e l'orlistat riducono l'assorbimento della vitamina D, mentre l'alcolismo cronico diminuisce le riserve di vitamina D nel fegato.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza Nei primi 6 mesi di gravidanza la vitamina D deve essere assunta con cautela per il rischio di effetti teratogeni (vedi paragrafo 4.9). **Allattamento** Quando necessario, la vitamina D può essere prescritta durante l'allattamento. Tale supplementazione non sostituisce la somministrazione di vitamina D nel neonato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono disponibili dati sugli effetti del prodotto sulla capacità di guidare. Tuttavia, un effetto su tale capacità è improbabile.

4.8 Effetti indesiderati

Se la posologia è conforme alle effettive esigenze individuali, DIBASE è ben tollerata, grazie anche alla capacità dell'organismo di accumulare il colecalciferolo nei tessuti adiposi e muscolari (vedere paragrafo 5.2). Gli effetti indesiderati segnalati con l'uso della vitamina D sono i seguenti: **Disturbi del sistema immunitario:** reazioni di ipersensibilità. **Disturbi del metabolismo e della nutrizione:** debolezza, anoressia, sete. **Disturbi psichiatrici:** sonnolenza, stato confusionale. **Patologie del sistema nervoso:** cefalea. **Patologie gastrointestinali:** costipazione, flatulenza, dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, gusto metallico, secchezza delle fauci. **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** rash, prurito. **Patologie renali e urinarie:** nefrocalcolosi, poliuria, polidipsia, insufficienza renale.

Esami diagnostici: ipercalcemia, ipercalcemia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Interrompere l'assunzione di DIBASE quando la calcemia supera i 10,6 mg/dl (2,65 mmol/l) o se la calciuria supera 300 mg/24 h negli adulti o 4-6 mg/kg/die nei bambini. Il sovradosaggio si manifesta come ipercalcemia e ipercalcemia, i cui sintomi sono i seguenti: nausea, vomito, sete, polidipsia, poliuria, costipazione e disidratazione. Sovradosaggi cronici possono portare a calcificazione vascolare e degli organi, come risultato dell'ipercalcemia. Il sovradosaggio durante i primi 6 mesi di gravidanza può avere effetti tossici nel feto: esiste una correlazione tra eccesso di assunzione o estrema sensibilità materna alla vitamina D durante la gravidanza e ritardo dello sviluppo fisico e mentale del bambino, stenosi aortica sopravvalvolare e retinopatia. L'ipercalcemia materna può anche portare alla soppressione della funzione paratiroidea nei neonati con conseguente ipocalcemia, tetania e convulsioni. **Trattamento in caso di sovradosaggio** Interrompere la somministrazione di DIBASE e procedere alla reidratazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vitamina D e analoghi, colecalciferolo. Codice ATC: A11CC05 La vitamina D corregge una situazione carenziale della stessa e aumenta l'assorbimento intestinale di calcio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Come per le altre vitamine liposolubili, l'assorbimento del colecalciferolo a livello intestinale è favorito dalla concomitante assunzione di alimenti contenenti grassi. Il colecalciferolo è presente nel circolo ematico in associazione a spe-

cifiche α -globuline che lo trasportano al fegato, dove viene idrossilato a 25-idrossi-colecalciferolo. Una seconda idrossilazione avviene nei reni, dove il 25-idrossi-colecalciferolo viene trasformato in 1,25-diidrossi-colecalciferolo, che rappresenta il metabolita attivo della vitamina D responsabile degli effetti sul metabolismo fosforocalcico. Il colecalciferolo non metabolizzato viene accumulato nei tessuti adiposi e muscolari per essere reso disponibile in funzione del fabbisogno dell'organismo: per questo motivo DIBASE può essere somministrato anche a cadenza settimanale, mensile o annuale. Nei soggetti obesi si riduce la biodisponibilità della vitamina D a causa dell'eccesso di tessuto adiposo. La vitamina D viene eliminata attraverso le feci e le urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici condotti in varie specie animali dimostrano che gli effetti tossici si verificano nell'animale a dosi nettamente superiori a quelle previste per l'uso terapeutico nell'uomo. Negli studi di tossicità a dosi ripetute, gli effetti più comunemente riscontrati sono stati: aumento della calciuria, diminuzione della fosfaturia e della proteinuria. A dosi elevate, è stata osservata ipercalcemia. In una condizione prolungata di ipercalcemia le alterazioni istologiche (calcificazione) più frequenti sono state a carico dei reni, cuore, aorta, testicoli, timo e mucosa intestinale. Gli studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato che il colecalciferolo non ha effetti nocivi sulla fertilità e riproduzione. A dosi che sono equivalenti a quelle terapeutiche, il colecalciferolo non ha attività teratogena. Il colecalciferolo non ha potenziale attività mutagena e carcinogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione: olio di oliva raffinato. DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale: olio di oliva raffinato. DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale: olio di oliva raffinato. DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile: olio di oliva raffinato per uso iniettabile. DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile: olio di oliva raffinato per uso iniettabile.

6.2 Incompatibilità

Non sono note eventuali incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione: 3 anni a confezione integra. Dopo prima apertura del flacone: 5 mesi. DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale: 2 anni. DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale: 2 anni. DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile: 3 anni. DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30° C e nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione Flacone in vetro ambrato contenente 10 ml, chiuso con una capsula a prova di bambino in polipropilene. La confezione contiene 1 flacone ed 1 contagocce. **DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale** Contenitore in vetro ambrato contenente 2,5 ml, chiuso con una capsula in polipropilene. Confezioni da 1, da 2 o da 4 contenitori monodose. **DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale** Contenitore in vetro ambrato contenente 2,5 ml, chiuso con una capsula in polipropilene. Confezioni da 1, da 2 o da 4 contenitori monodose. **DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile** Fiala in vetro ambrato. La confezione contiene 6 fiale. **DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile** Fiala in vetro ambrato. La confezione contiene 2 fiale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABIOGEN PHARMA S.p.A. via Meucci 36 Ospedaletto - PISA

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione - flacone 10 ml 036635011. DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale - 1 contenitore monodose 2,5 ml 036635047. DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale - 2 contenitori monodose 2,5 ml 036635098. DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale - 4 contenitori monodose 2,5 ml 036635050. DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale - 1 contenitore monodose 2,5 ml 036635062. DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale - 2 contenitori monodose 2,5 ml 036635086. DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale - 4 contenitori monodose 2,5 ml 036635074. DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile - 6 fiale 1 ml 036635023. DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile - 2 fiale 1 ml 036635035.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del Marzo 2014

25.000 U.I./2,5 ml 1 flaconcino monodose	5,42 €
25.000 U.I./2,5 ml 2 flaconcini monodose	8,10 €
50.000 U.I./2,5 ml 1 flaconcino monodose	8,50 €
50.000 U.I./2,5 ml 2 flaconcini monodose	15,34 €
10.000 U.I./ml gocce orali	5,42 €
100.000 U.I. 6 fiale	4,00 €
300.000 U.I. 2 fiale	3,50 €
Classe A - RR	

25.000 U.I./2,5 ml 4 flaconcini monodose	16,00 €
Classe C - RR	



ABIOGEN
PHARMA



Fino all'a**D**olescenza non lasciamo che crescano senza

10.000 U.I./ml
gocce orali
Euro 5,42



50.000 U.I./2,5 ml
1 flaconcino monodose
Euro 8,50



50.000 U.I./2,5 ml
2 flaconcini monodose
Euro 15,34



25.000 U.I./2,5 ml
2 flaconcini monodose
Euro 8,10



25.000 U.I./2,5 ml
1 flaconcino monodose
Euro 5,42



CLASSE A - RR

Dibase
coleciferolo

PER PREVENIRE E TRATTARE LA CARENZA DI VITAMINA D