

## 1. VITAMINA D: EFFETTI MUSCOLO-SCHELETRICI

**Maurizio Rossini, Clara Zambarda, Camilla Benini**

U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria Integrata di Verona

Per quanto riguarda i possibili effetti della vitamina D sull'apparato muscolare, va ricordato che recettori per tale vitamina sono presenti sulle cellule muscolari e la loro espressione tende a diminuire con l'avanzare dell'età [1]. Recenti osservazioni inducono inoltre a ritenere che la vitamina D possa esercitare effetti sulle cellule muscolari anche non recettori-mediati [2]. È noto da tempo che questa vitamina è in grado non solo di stimolare la produzione di proteine muscolari, ma soprattutto di attivare alcuni meccanismi di trasporto del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico essenziali nella contrazione muscolare. In condizioni di ipovitaminosi D sono stati spesso descritti quadri di miopatia dei muscoli prossimali degli arti (che determinano, per esempio, difficoltà ad alzarsi dalla sedia o impotenza funzionale nel portare le braccia sopra la testa), di sarcopenia e di riduzione della forza muscolare, con disturbi dell'equilibrio e conseguente aumento del rischio di cadute e fratture, specialmente in età senile. Recentemente è stata confermata la correlazione tra ipovitaminosi D e rischio di sindrome dell'anziano fragile (sarcopenia, debolezza, scarsa energia, lentezza, ridotta attività fisica); tuttavia (e sorprendentemente) un'analoga correlazione è stata osservata anche con elevati livelli sierici di 25-idrossivitamina D (25(OH)D) [3], condizione peraltro rarissima nei nostri anziani.

È stato inoltre osservato che lo stato vitaminico D condiziona anche il recupero funzionale nel periodo post-frattura di femore [4]: in uno studio, infatti, i pazienti con livelli sierici di 25(OH)D superiori a 22,5 nmol/l (o 9 ng/ml) presentavano una *performance* fisica migliore e un minor rischio di caduta. Nei pazienti trattati con vitamina D dopo una frattura di femore si è evidenziata anche una riduzione della mortalità [5].

Un'associazione tra ipovitaminosi D e scadimento ad alcuni test di *performance* fisica è stata recentemente confermata, in particolare nelle donne: uno studio ha infatti mostrato che i tempi necessari per alzarsi 5 volte da una sedia o per alzarsi, percorrere 3 metri e tornare a sedersi sono risultati significativamente peggiorati dopo 2 anni e mezzo, soprattutto nei soggetti di sesso femminile con livelli basali di 25(OH)D nel quartile più basso [6] (Figura 1).

Da un altro studio è emersa una correlazione positiva statisticamente significativa tra livelli sierici di 25(OH)D e velocità di cammino a passo veloce in 739 donne anziane [7].

È stata inoltre dimostrata un'associazione tra alcuni polimorfismi genetici del

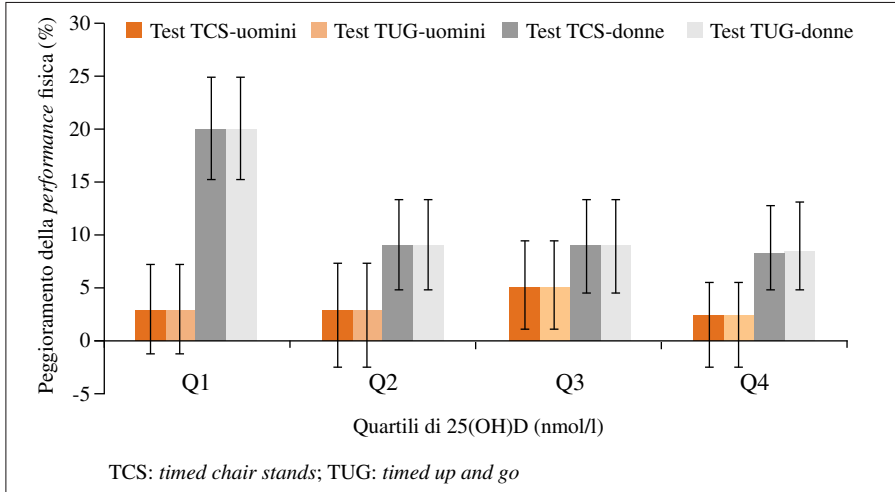


Figura 1. Associazione sesso-specifica tra livelli sierici di 25(OH)D e *performance* fisica (Mod. da [6])

recettore per la vitamina D e rischio di cadere: in particolare è stato osservato un significativo aumento del rischio in soggetti portatori dell'allele B per il polimorfismo BsmI [8]. L'aumentato rischio di cadere potrebbe essere attribuito a condizioni di equilibrio e di forza muscolare peggiori, effettivamente documentate nei portatori dell'allele B del polimorfismo BsmI del recettore per la vitamina D (Tabella 1) [9].

Vi sono dimostrazioni che la somministrazione di vitamina D sia in grado di migliorare la forza muscolare? In un recente *trial* clinico randomizzato e controllato è stato osservato che la somministrazione giornaliera di 1000 UI di vitamina D a donne anziane migliora la funzione muscolare nel sottogruppo di pazienti più deboli e lente [10]. Un miglioramento delle prestazioni muscolari in seguito alla somministrazione di vitamina D è stato recentemente documentato anche in indiani asiatici carenti (Figura 2) [11].

**Tabella 1. Associazione tra polimorfismo BsmI del recettore per la vitamina D, equilibrio e forza muscolare (Mod. da [9])**

	Omozigoti bb	Portatori dell'allele B	p
Potenza massima (kW), media±DS	0,48±0,15	0,45±0,14	0,044
Forza massima (kN), media±DS	0,82±0,12	0,80±0,13	0,10
Forza della presa (kg), media±DS	19,5±5,8	18,9±5,6	0,06
Alzarsi dalla sedia con l'aiuto delle braccia (% facilità)	82,3	71,1	<0,01
Alzarsi dalla sedia senza l'aiuto delle braccia (% facilità)	87,4	83,7	0,03

Una specifica metanalisi [12] ha mostrato un *trend* ai limiti della significatività relativamente al rapporto tra supplementazione di vitamina D e indici funzionali a livello dei muscoli prossimali degli arti inferiori: come prevedibile la significatività viene largamente raggiunta quando si vanno a supplementare i soggetti più carenti, cioè con livelli sierici basali di 25(OH)D inferiori a 25 nmol/l.

L'importanza che la miopatia da carenza di vitamina D assume nel determinismo delle cadute nell'anziano è stata confermata dalla dimostrazione della riduzione del rischio di cadute proprio a seguito della somministrazione di adeguate dosi di vitamina D. Tale riduzione, ai limiti della significatività a un anno dall'inizio della supplementazione, è stata recentemente confermata a 2 anni (Figura 3) [13] e

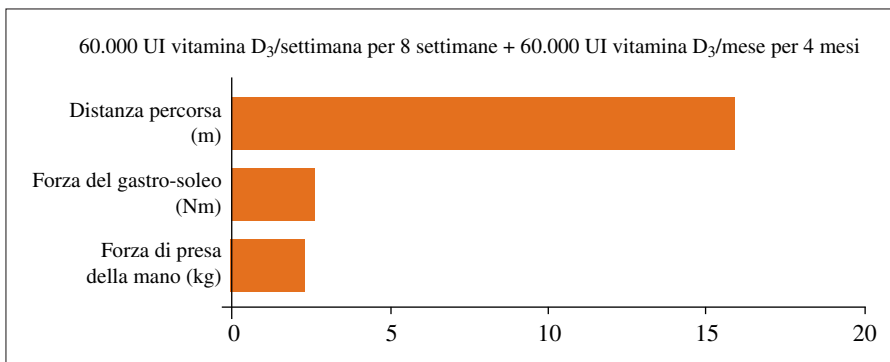


Figura 2. Miglioramento dei test di *performance* muscolare in seguito alla supplementazione con vitamina D<sub>3</sub> (Mod. da [11])

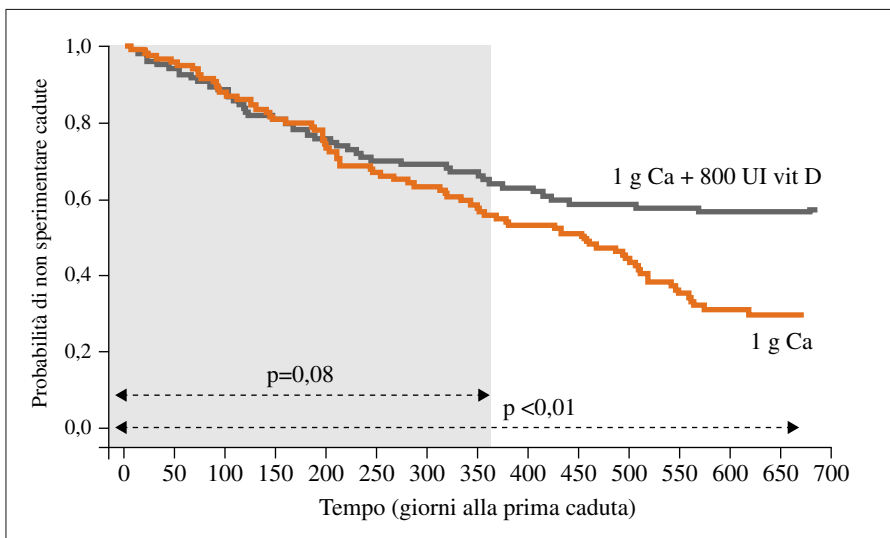


Figura 3. Supplementazione di vitamina D (vit D) e cadute (Mod. da [13])

documentata ulteriormente, specie se in associazione con calcio, in 3 recenti metanalisi indipendenti [14-16].

In particolare una specifica metanalisi Cochrane ha attestato che la somministrazione di vitamina D, in associazione con calcio, riduce del 29% l'incidenza di cadute rispetto alla sola supplementazione calcica (Figura 4) [14].

La mancata significatività del risultato ottenuto con la sola vitamina D può essere attribuita alla tipologia di vitamina D impiegata (ergocalciferolo o D<sub>2</sub> anziché colecalciferolo o D<sub>3</sub>) e al dosaggio insufficiente (100.000 UI/3 mesi). È noto infatti che, quando si allunga l'intervallo tra le somministrazioni, occorre aumentare la dose cumulativa rispetto a quella giornaliera perché siano equivalenti [17], pertanto 100.000 UI ogni 3 mesi, peraltro di D<sub>2</sub> anziché di D<sub>3</sub>, non corrispondono a circa 1100 UI/die, come invece affermato dagli autori [18]. In un'altra metanalisi [19] è stato osservato che, per ottenere una riduzione significativa del rischio di cadute, è necessario somministrare almeno 800 UI di vitamina D al giorno (o dosaggi settimanali o mensili equivalenti) e raggiungere livelli sierici di 25(OH)D superiori a 60 nmol/l, come più semplicemente consentito dalla vitamina D<sub>3</sub> (Figura 5).

Di recente è stato sorprendentemente riportato un aumento dell'incidenza di cadute e fratture, in particolare nei primi 3 mesi dalla somministrazione in un unico giorno di 500.000 UI di vitamina D, in donne ultrasettantenni [20]. Si tratta tuttavia di soggetti generalmente non carenti, pertanto i risultati di questo studio non sono applicabili a una realtà, come quella della popolazione anziana italiana, nelle quale è invece nota una diffusa carenza di vitamina D (Figura 6).

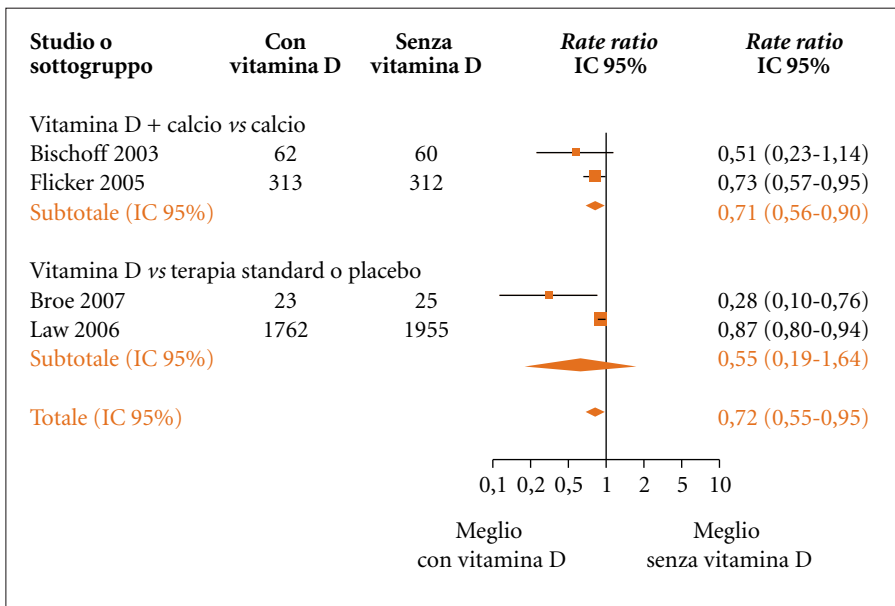


Figura 4. La somministrazione di vitamina D in associazione con calcio riduce il rischio di cadute nell'anziano rispetto al solo calcio (Mod. da [14])

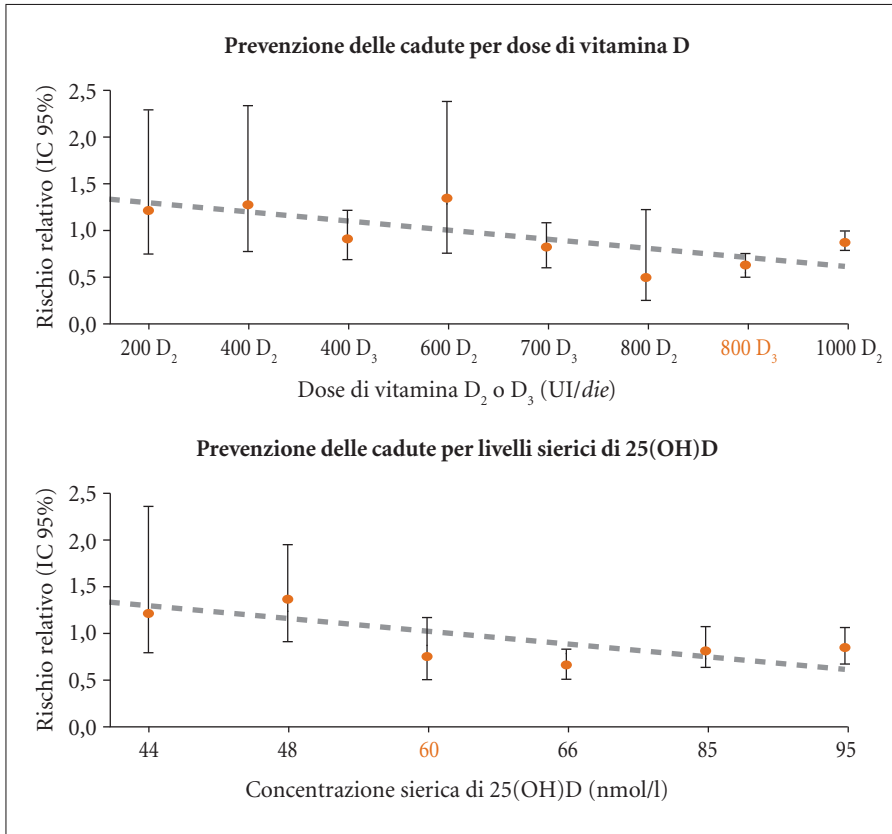


Figura 5. Dosi giornaliere, livelli sierici di vitamina D e rischio di cadute (Mod. da [19])

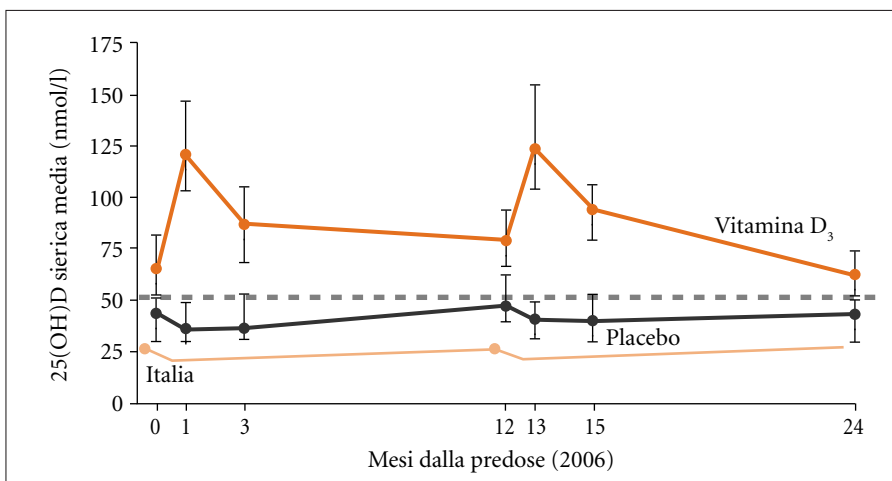


Figura 6. Dosi giornaliere, livelli sierici di vitamina D prima e dopo bolo annuale (Mod. da [20])

Oltre all'ipotesi di alterazioni del metabolismo della vitamina D o di effetti ossei o muscolari non ancora noti indotti da elevati livelli di 25(OH)D, questo studio indica, quale altra possibile interpretazione dell'inatteso aumento dell'incidenza di cadute osservato, i potenziali benefici extra-scheletrici della vitamina D, i quali, incrementando la vita attiva dell'anziano, lo esporrebbero maggiormente a insidie traumatiche.

Un'osservazione analoga, cioè un inaspettato incremento del rischio di fratture di femore in seguito alla somministrazione di un bolo annuale di vitamina D, era già emersa in uno studio che aveva previsto la somministrazione intramuscolare di 300.000 UI di vitamina D<sub>2</sub> [21]: anche in questo caso i risultati sono discutibili sia perché i soggetti trattati non erano carenti (nel sottogruppo in cui è stato dosato, il livello sierico medio basale di 25(OH)D è risultato pari a 56 ng/ml!) sia perché l'approccio intramuscolare, peraltro con D<sub>2</sub>, come prevedibile non ha permesso di incrementare in modo significativo i livelli sierici di 25(OH)D, né di ridurre quelli di paratormone.

A questo proposito si ricorda che anche la somministrazione orale di 100.000 UI di vitamina D<sub>2</sub> ogni 4 mesi non è risultata associata a una riduzione significativa dell'incidenza di fratture [22], probabilmente perché sottodosata e intrapresa in una popolazione mediamente non carente (la concentrazione media di 25(OH)D nel gruppo di controllo era pari a 54 nmol/l). La somministrazione della stessa dose di D<sub>3</sub> ogni 4 mesi è risultata invece in grado di ridurre l'incidenza di fratture non vertebrali [23], e un risultato positivo, nella nostra esperienza, è stato raggiunto con la somministrazione di 400.000 UI di vitamina D<sub>2</sub> nei mesi invernali in anziani gravemente carenti (con livelli sierici medi di 25(OH)D <30 nmol/l), che ha ridotto le fratture di femore in modo significativo [24]. Tuttavia se oggi appare incerto l'utilizzo di boli di vitamina D per interventi di comunità, anche per il variabile contesto epidemiologico della carenza, l'approccio con elevate dosi orali si rivela invece opportuno [25,26] e raccomandato (dalle prossime specifiche linee guida SIOMMMS) proprio per il trattamento della carenza; a tali dosi cumulative dovranno far seguito adeguate dosi di mantenimento giornaliere o equivalenti settimanali o mensili [27].

Negli ultimi anni vi sono state nuove segnalazioni sul rapporto esistente tra vitamina D e rischio di frattura. In particolare è stato confermato che, in donne anziane viventi in comunità, livelli sierici di 25(OH)D superiori a 70 nmol/l si associano a un minor rischio di fratture degli arti e vertebrali [28].

Inoltre una metanalisi ha recentemente documentato una modesta ma statisticamente significativa frequenza di fratture inferiori nei portatori del genotipo bb del polimorfismo BsmI per il recettore della vitamina D [29]; a questo proposito si ricorda che in passato era stata riportata una forte associazione tra densità minerale ossea (BMD) e alcuni polimorfismi dello stesso gene [30-32].

È noto che sia l'introito di calcio sia lo stato vitaminico D condizionano la BMD: un recente studio ha mostrato che il secondo è il più importante tra i due in quanto solo in carenza di vitamina D si manifesta il ruolo ulteriormente penalizzante di un basso introito alimentare di calcio (Figura 7) [33].

La perdita di BMD è pertanto condizionata dallo stato vitaminico D: lo conferma un recente studio prospettico condotto in uomini anziani, nei quali (in par-

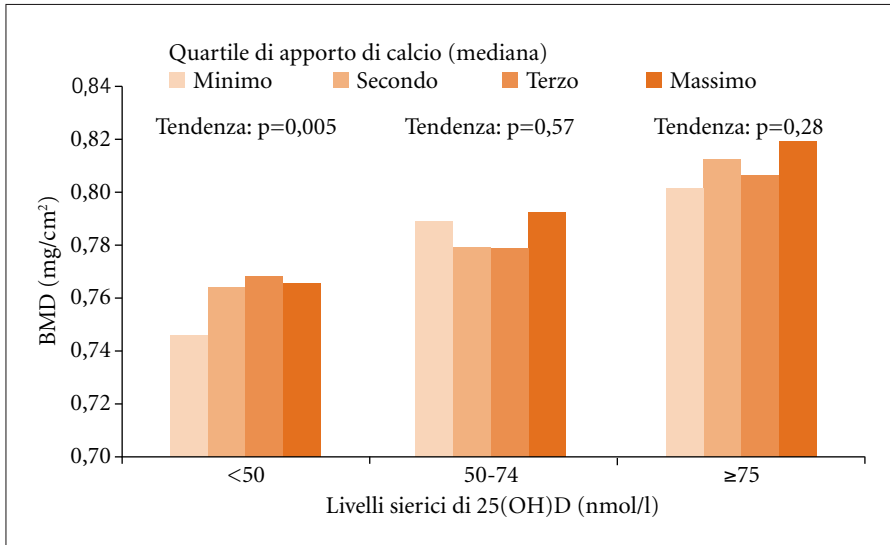


Figura 7. Importanza relativa dell'introito alimentare di calcio e dello stato vitaminico D sulla densità ossea (Mod. da [33])

ticolare gli ultrasessantacinquenni) bassi livelli di 25(OH)D (<20 ng/ml) si associano a una maggior velocità di perdita di BMD [34].

Lo stato vitaminico D sembra tuttavia condizionare anche altre caratteristiche dell'osso: negli uomini di origine caucasica infatti è stata riportata una correlazione positiva tra 25(OH)D e altri indicatori di qualità dell'osso come lo spessore corticale e gli indici di resistenza assiale e polare [35].

Vi sono ulteriori dati sugli effetti strettamente scheletrici della vitamina D? In uno studio condotto su donne finlandesi tra i 65 e i 71 anni di età è stato osservato che la supplementazione giornaliera con 800 UI di vitamina D<sub>3</sub> e 1 g di calcio si associa a un incremento significativo della BMD *total body* e di femore, soprattutto (come da attendersi) nei soggetti più aderenti al trattamento [36].

È facilmente prevedibile che la supplementazione con vitamina D sia utile solamente in condizioni di carenza: non stupisce pertanto l'esito di una recente metanalisi Cochrane che ha documentato un effetto densitometrico positivo della somministrazione di vitamina D nei soli ragazzi con bassi livelli sierici di 25(OH)D [37].

Sono stati infine recentemente riportati effetti, seppur limitati, esercitati da supplementazione calcica e vitaminica su alcune caratteristiche geometriche dell'osso, indipendenti dalla BMD e correlate alla sua resistenza. In particolare l'applicazione dell'analisi strutturale del femore a un sottogruppo delle donne indagate con la DXA nell'ambito del Women's Health Initiative *trial* ha mostrato che la supplementazione con calcio e vitamina D, oltre a preservare meglio la BMD rispetto a placebo, è in grado di aumentare l'area *cross-sectional* e il modulo di sezione del collo femorale, proprietà geometriche inversamente correlate al rischio di frattura di femore [38].

## Bibliografia

1. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F et al (2004) Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 19:265-269
2. Wang Y, DeLuca HF (2011) Is the vitamin D receptor found in muscle? *Endocrinology* 152:354-363
3. Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L et al (2010) Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 95:5266-5273
4. LeBoff MS, Hawkes WG, Glowacki J et al (2008) Vitamin D-deficiency and post-fracture changes in lower extremity function and falls in women with hip fractures. *Osteoporos Int* 19:1283-1290
5. Nurmi-Lüthje I, Sund R, Juntunen M, Lüthje P (2011) Post-hip fracture use of prescribed calcium plus vitamin D or vitamin D supplements and anti-osteoporotic drugs are associated with lower mortality. A nationwide study in Finland. *J Bone Miner Res* Feb 23 [Epub ahead of print]
6. Dam T-TL, von Muhlen D, Barrett-Connor EL (2009) Sex-specific association of serum vitamin D levels with physical function in older adults. *Osteoporos Int* 20:751-760
7. Annweiler C, Schott AM, Montero-Odasso M et al (2010) Cross-sectional association between serum vitamin D concentration and walking speed measured at usual and fast pace among older women: the EPIDOS study. *J Bone Miner Res* 25:1858-1866
8. Onder G, Capoluongo E, Danese P et al (2008) Vitamin D receptor polymorphisms and falls among older adults living in the community: results from the iSIRENTE study. *J Bone Miner Res* 23:1031-1036
9. Barr R, Macdonald H, Stewart A et al (2010) Association between vitamin D receptor gene polymorphisms, falls, balance and muscle power: results from two independent studies (APOSS and OPUS). *Osteoporos Int* 21:457-466
10. Zhu K, Austin N, Devine A et al (2010) A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc* 58:2063-2068
11. Gupta R, Sharma U, Gupta N et al (2010) Effect of cholecalciferol and calcium supplementation on muscle strength and energy metabolism in vitamin D deficient Asian Indians: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol* 73:445-451
12. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD et al (2011) Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 22:859-871
13. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW et al (2009) Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 20:315-322
14. Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD et al (2010) Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* Jan 20;(1):CD005465
15. Kalyani RR, Stein B, Valiylil R et al (2010) Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *JAGS* 58:1299-1310
16. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS et al (2010) Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 153:815-825
17. Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH et al (2008) Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int* 19:663-671
18. Law M, Withers H, Morris J, Anderson F (2006) Vitamin D supplementation and the prevention of fractures and falls: results of a randomised trial in elderly people in residential accommodation. *Age Ageing* 35:482-486
19. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al (2009) Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 339:b3692
20. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al (2010) Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 303:1815-1822
21. Smith H, Anderson F, Raphael H et al (2007) Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women: a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology* 46:1852-1857
22. Lyons RA, Johansen A, Brophy S et al (2007) Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 18:811-818
23. Trivedi DP, Doll R, Khau KT (2003) Effect of four monthly vitamin D3 (cholecalciferol) supple-

- mentation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 326:469-472
24. Rossini M, Alberti V, Flor L et al (2004) Effect of oral vitamin D2 yearly bolus on hip fracture risk in elderly women: a community primary prevention study. *Aging Clin Exp Res* 16:432-436
  25. Premaor MO, Scalco R, da Silva MJ et al (2008) The effect of a single dose versus a daily dose of cholecalciferol on the serum 25-hydroxycholecalciferol and parathyroid hormone levels in the elderly with secondary hyperparathyroidism living in a low-income housing unit. *J Bone Min Metab* 26:603-608
  26. Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM et al (2009) High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporos Int* 20:1407-1415
  27. SIOMMMS (2011) Linee guida sul trattamento con vitamina D. In press
  28. Nakamura K, Saito T, Oyama M et al (2011) Vitamin D sufficiency is associated with low incidence of limb and vertebral fractures in community-dwelling elderly Japanese women: the Muramatsu Study. *Osteoporos Int* 22:97-103
  29. Ji GR, Yao M, Sun CY et al (2010) BsmI, TaqI, ApaI and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and risk of fracture in Caucasians: a meta-analysis. *Bone* 47:681-686
  30. Thakkestian A, D'Este C, Eisman J et al (2004) Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. *J Bone Miner Res* 19:419-428
  31. Cooper GS, Umbach DM (1996) Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis. *J Bone Miner Res* 11:1841-1849
  32. Gong G, Stern HS, Cheng SC et al (1999) The association of bone mineral density with vitamin D receptor gene polymorphisms. *Osteoporos Int* 9:55-64
  33. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B et al (2009). Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res* 24:935-942
  34. Ensrud KE, Taylor BC, Paudel ML et al (2009) Serum 25-hydroxyvitamin D levels and rate of hip bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 94:2773-2780
  35. Barbour KE, Zmuda JM, Horwitz MJ et al (2011) The association of serum 25-hydroxyvitamin D with indicators of bone quality in men of Caucasian and African ancestry. *Osteoporos Int* Nov 23. [Epub ahead of print]
  36. Kärkkäinen M, Tuppurainen M, Salovaara K et al (2010) Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in women aged 65-71 years: a 3-year randomized population-based trial (OSTPRE-FPS). *Osteoporos Int* 21:2047-2055
  37. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G (2010) Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev* Oct 6;(10):CD006944
  38. Jackson RD, Wright NC, Beck TJ et al (2011) Calcium plus vitamin D supplementation has limited effects on femoral geometric strength in older postmenopausal women: the Women's Health Initiative. *Calcif Tissue Int* 88:198-208