

1. EFFETTI DELLA CORREZIONE DEL DEFICIT DI VITAMINA D

Up-to-date 2007

Silvano Adami, Luca Idolazzi, Ombretta Viapiana

*Reumatologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche,
Università di Verona*

Introduzione

La vitamina D ha un ruolo insostituibile nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale e senile e probabilmente anche di altre importanti patologie extrascheletriche. Numerosi studi hanno valutato l'effetto della sua somministrazione sul rischio di frattura. Si è dimostrato che la somministrazione di calcio e vitamina D in soggetti anziani carenti, lungodegenti o no, si associa a una riduzione del rischio di fratture non vertebrali [1,2]. È stato riportato inoltre che l'assunzione dietetica o mediante supplementi di più di 12,5 $\mu\text{g}/\text{die}$ di vitamina D si associa a una riduzione significativa (-37%) del rischio di frattura di femore [3]. È probabile che ciò possa anche essere ascritto a fattori extrascheletrici (Figura 1). In

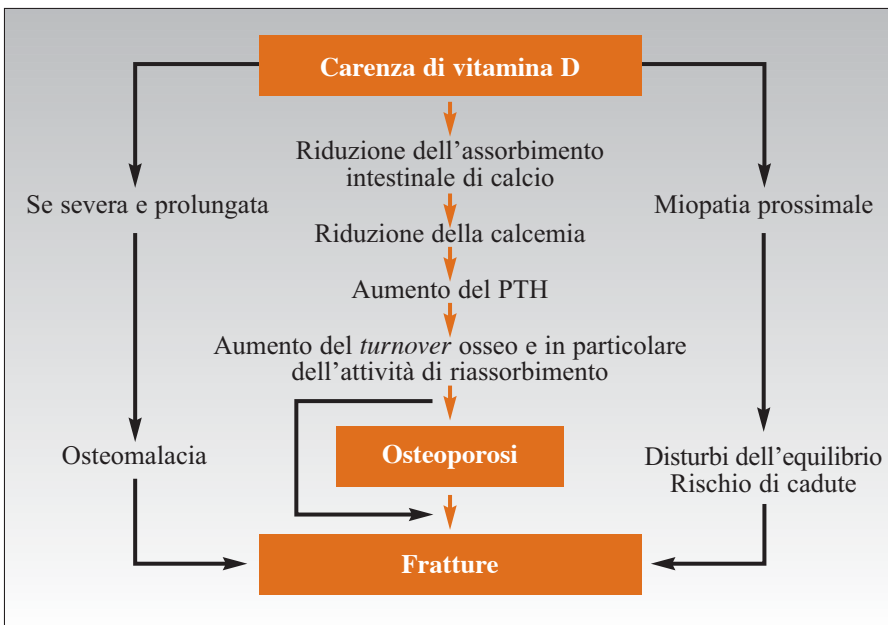


Figura 1. Meccanismi fisiopatologici che correlano la carenza di vitamina D al rischio di fratture

effetti sono stati riportati un miglioramento dell'equilibrio, della forza muscolare e della mobilità funzionale e una riduzione del rischio di cadute in seguito al trattamento con vitamina D [4,5]. Da una recente metanalisi [6] è emerso come la vitamina D sia in grado di ridurre il rischio di caduta di oltre il 20% sia nei soggetti ambulatoriali sia in quelli residenti in casa di riposo. Va sottolineato però che solo un dosaggio superiore a 800 UI/die è in grado di produrre questo effetto terapeutico. Se consideriamo i dati relativi alla prevalenza dell'ipovitaminosi D e all'incidenza di cadute negli anziani, risulta che l'NNT (*Number Needed to Treat*) per evitare una caduta è pari a 15; in altre parole, è sufficiente trattare 15 persone per evitare una caduta.

Una metanalisi della Cochrane [7] ha confermato l'utilità della somministrazione di vitamina D in associazione con il calcio nella prevenzione delle fratture non vertebrali, mentre non ha mostrato effetti significativi della sola somministrazione di vitamina D sulla base degli studi disponibili. Altre metanalisi sugli effetti terapeutici della somministrazione della sola vitamina D indicherebbero invece che il trattamento, sebbene produca effetti densitometrici modesti, è comunque capace di ridurre in maniera significativa il rischio di fratture sia vertebrali [8] sia non vertebrali [9]. Probabilmente la discrepanza dei risultati dipende dalle dosi utilizzate e dalle diverse condizioni carenziali della casistica trattata. Una recente metanalisi [10] ha raggruppato i risultati di 7 *trial* randomizzati e controllati (per un totale di circa 10.000 pazienti) e ha evidenziato che la somministrazione di 800 UI/die di vitamina D (colecalfiferolo) in soggetti anziani e con deficit di questa vitamina si accompagna a una riduzione significativa del 26% del rischio di fratture femorali (23% per quelle non vertebrali). La riduzione maggiore del rischio di frattura si è verificata nei soggetti che avevano mostrato l'incremento maggiore dei livelli di 25(OH)D dopo il trattamento. La stessa metanalisi non ha documentato

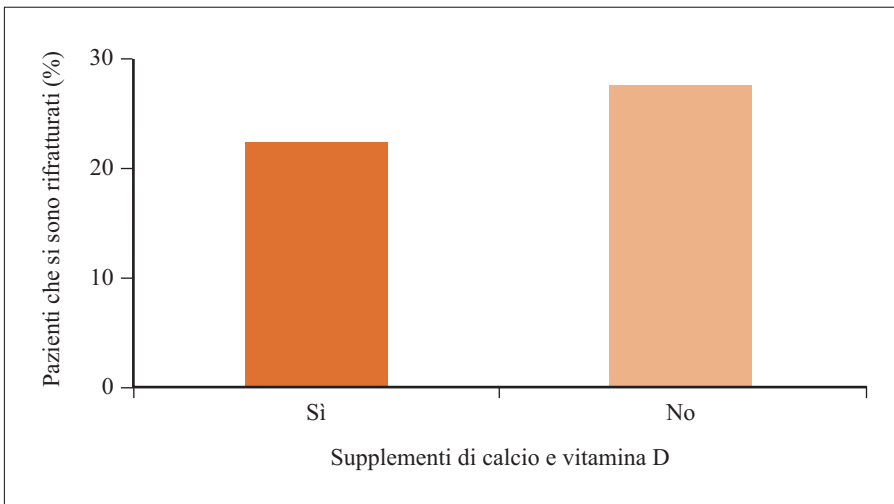


Figura 2. Proporzione di pazienti che si rifratturano in corso di trattamento antiassorbitivo, in relazione all'assunzione o meno di calcio e vitamina D [14]

invece alcun effetto significativo con dosi di vitamina D inferiori a 800 UI/*die*: in particolare, il dosaggio di 400 UI/*die* non è risultato capace di ridurre significativamente alcun tipo di frattura osteoporotica. Tre recenti studi pubblicati su prestigiose riviste internazionali [11-13] e aventi come obiettivo la verifica dell'efficacia della somministrazione di calcio e vitamina D per la prevenzione delle fratture osteoporotiche sono giunti alla conclusione che questo approccio terapeutico non sia efficace. Se si riesaminano questi studi dal punto di vista del razionale fisiopatologico, della metodologia e dell'analisi statistica, emergono forti dubbi sull'adeguatezza delle loro conclusioni e sulla loro capacità di rispondere agli obiettivi: due di questi studi appaiono inutili e il terzo in realtà conferma l'utilità della somministrazione di calcio e vitamina D nella prevenzione delle fratture di femore nella donna anziana.

Ricordiamo infine che una delle principali cause di mancata risposta alla terapia con farmaci specifici per l'osteoporosi, tra cui i bisfosfonati, è certamente la mancata correzione di un sottostante stato carenziale vitaminico D [14,15] (Figura 2). Per questo motivo, nei pazienti con osteoporosi grave, il trattamento con vitamina D, anche se non può essere considerato sufficiente da solo, resta un presupposto indispensabile senza il quale una specifica terapia può risultare meno efficace.

Rassegna bibliografica

■ **Trattamento orale con vitamina D₃ e calcio per la prevenzione secondaria di fratture in seguito a traumi di lieve entità negli anziani**

In questo studio [11] è stata valutata l'efficacia della vitamina D₃ (o del calcio da solo o della combinazione di calcio e vitamina D) nel ridurre il rischio di frattura su un vasto campione di pazienti (oltre 5000 ultrasessantenni, di cui l'85% donne) che avevano già avuto un pregresso evento fratturativo da fragilità (prevenzione secondaria). In oltre il 25% dei casi si trattava tra l'altro di una frattura di femore. In questo studio non è stata riscontrata alcuna differenza nell'incidenza di nuove fratture nei 3 gruppi: quello che assumeva solo vitamina D, quello che assumeva solo calcio e quello che li assumeva entrambi.

■ **Supplementazione di calcio e colecalciferolo (vitamina D₃) per la prevenzione delle fratture nelle cure primarie**

È stata confrontata in aperto l'efficacia della supplementazione con calcio e vitamina D rispetto a semplici consigli dietetici per implementare l'apporto alimentare di vitamina D [12]. Sono state seguite circa 3000 donne per 24 mesi, senza identificare riduzioni significative del rischio di frattura. Va sottolineato però che nella popolazione dello studio l'apporto dietetico di calcio era superiore a 1 g/*die* ancora prima che l'intervento avesse inizio. Inoltre il 58% circa dei soggetti presentava una pregressa frattura (prevenzione secondaria) e infine l'incidenza di nuove fratture in questa popolazione è stata molto bassa (0,7% a 24 mesi).

■ Supplementazione con calcio e vitamina D e rischio di fratture

Si tratta dell'elaborazione dei risultati del Women's Health Initiative (WHI) ai fini di valutare l'efficacia antifratturativa della supplementazione con calcio più vitamina D [13]. Sono state arruolate 36.282 donne sane in menopausa, di età compresa tra 50 e 79 anni, molte delle quali in trattamento estrogenico sostitutivo; sono state randomizzate ad assumere 500 mg di calcio più 200 UI di vitamina D₃ o placebo, due volte al giorno, per un periodo medio di 7 anni. Considerando l'intera casistica non si sono osservate differenze significative nell'incidenza di fratture di femore, vertebrali cliniche o di polso.

Commento

Di seguito sintetizziamo i principali limiti di questi studi, che ne invalidano, secondo noi, le conclusioni.

- 1) Intuitivamente la somministrazione di calcio e vitamina D può avere qualche *chance* di utilità nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi solo in situazioni carenziali e non è quindi logico attendersi risultati in soggetti con un normale apporto alimentare di calcio e di vitamina D. In questi tre studi sia il gruppo trattato che il gruppo di controllo non erano in evidenti condizioni carenziali, né per quanto riguarda l'introito giornaliero medio di calcio (circa 1050-1150 mg/*die*), né dal punto di vista dell'introito medio di vitamina D (circa 370 UI/*die*) o dei livelli sierici medi di 25(OH)D (38-46 nmol/l), come emerge dal piccolo sottogruppo di soggetti indagati in tal senso. Peraltro i pazienti con le più evidenti carenze di calcio e vitamina D erano esclusi da questi studi o potevano liberamente assumere supplementi di calcio e vitamina D. Nello studio che non prevedeva il placebo [12] ai soggetti del gruppo di controllo venivano fornite indicazioni su come assicurarsi un adeguato introito alimentare di calcio e vitamina D. Inoltre, a tutte le partecipanti del WHI era consentita la libera assunzione fino a 1 grammo di calcio e/o 1000 UI di vitamina D/*die*. In quest'ultimo studio stupisce che sia stata proposta la somministrazione di 1 grammo di calcio a donne con un introito medio basale di calcio già tra i 1100 e i 1200 mg/*die* e che, nonostante ciò, si sia avuto un aumento del rischio di litiasi renale solo del 17%. Va inoltre osservato che, nel sottogruppo di donne del WHI che non avevano assunto autonomamente supplementi di calcio, la somministrazione di calcio e vitamina D ha determinato una significativa riduzione pari al 30% del rischio di frattura di femore.
- 2) È noto che la frattura osteoporotica ha una genesi multifattoriale, nella quale il deficit di calcio e/o vitamina D può rappresentare una delle molteplici possibili concause. Appare improprio verificare l'efficacia della somministrazione di solo calcio e vitamina D, come si è voluto fare nello studio di Porthouse e coll., in pazienti identificati come ad alto rischio di frattura sulla base di altri fattori di rischio, come il basso peso corporeo, il fumo, la familiarità o uno scadente stato di salute. È noto che una pregressa frattura osteoporotica rappresenta uno dei più importanti indici clinici di recidiva ed è indicativa di una condizione osteo-

porotica già avanzata, dal punto di vista sia quantitativo sia qualitativo. Questa tipologia di pazienti è quella reclutata nello studio RECORD [11]. È evidente che in questi casi è indispensabile ricorrere a farmaci antiriassorbitivi o a stimolatori della neoformazione.

- 3) È comprensibile e noto che gli effetti della somministrazione di calcio e vitamina D sul rischio di frattura di femore sono visibili solo in soggetti anziani e osteoporotici e che tali effetti non possono competere con quelli di farmaci specifici, come gli estrogeni o i bisfosfonati. La casistica del WHI era rappresentata da soggetti tra 50 e 79 anni (età media 62 ± 7 anni), solo il 17% dei quali di età superiore ai 70, e con un *T-score* del femore (valutato solo nel 15% dei casi) normale in circa il 60% delle partecipanti (peraltro in sovrappeso o obeso nel 74% dei casi). Inoltre il 52% delle donne era in trattamento estrogenico sostitutivo ed era consentito l'uso di altri farmaci antiosteoporotici, di fatto assunti nel corso dello studio da più del 15% delle partecipanti. Pretendere di rilevare gli effetti della sola somministrazione di calcio e vitamina D in questo contesto è perlomeno improprio. Sorprendentemente persino in una situazione di questo tipo è stata osservata una riduzione significativa del rischio di frattura di femore nel sottogruppo delle ultrasessantenni in trattamento attivo con supplementi di calcio e vitamina D!
- 4) È noto che le fratture, specie quelle di femore, non sono eventi particolarmente frequenti e che l'incapacità di un intervento di determinare una significativa riduzione dell'incidenza di frattura può dipendere da una casistica insufficiente e quindi da un limitato potere statistico. Durante lo studio di Porthouse e coll. si sono verificate in entrambi i gruppi solo 18 fratture di femore e, come ammesso dagli stessi Autori, lo studio aveva un limitato potere statistico, tale da non poter escludere, con l'uso di calcio e vitamina D, una riduzione nell'incidenza di tutte le fratture inferiore al 30%. Nello studio RECORD l'incidenza di fratture di femore è stata inferiore a quella prevista a causa dell'esclusione dei soggetti con disturbi cognitivi (43% dei reclutati) o di quelli ai quali erano già stati appropriatamente prescritti farmaci specifici antiosteoporotici (34%). Anche il WHI, nonostante le sue 36.282 donne arruolate, potrebbe non aver avuto un sufficiente potere statistico per evidenziare una riduzione globale dell'incidenza di frattura di femore inferiore al 40%. Il disegno del *trial* presumeva infatti un'incidenza di frattura di femore pari a 34/10.000 donne/anno, mentre invece quella osservata è stata meno della metà a causa dell'arruolamento superiore al previsto di donne in sovrappeso, giovani, con un introito già elevato di calcio o in trattamento preventivo specifico.
- 5) È noto che, come per tutti i farmaci, affinché il calcio e la vitamina D possano risultare efficaci devono essere assunti. Nello studio RECORD solo poco più del 50% dei soggetti dichiarava di assumere abbastanza correttamente i supplementi, e in realtà questa percentuale si riduce ad appena il 40% se si considera che solo il 74% della casistica era rintracciabile alla fine del *trial*. Nello studio di Porthouse e coll. solo il 55% dei soggetti stava ancora assumendo a 2 anni supplementi di calcio e vitamina D e non è nota la *compliance* alla posologia giornaliera prescritta. Alla fine dello studio WHI solo il 59% delle pazien-

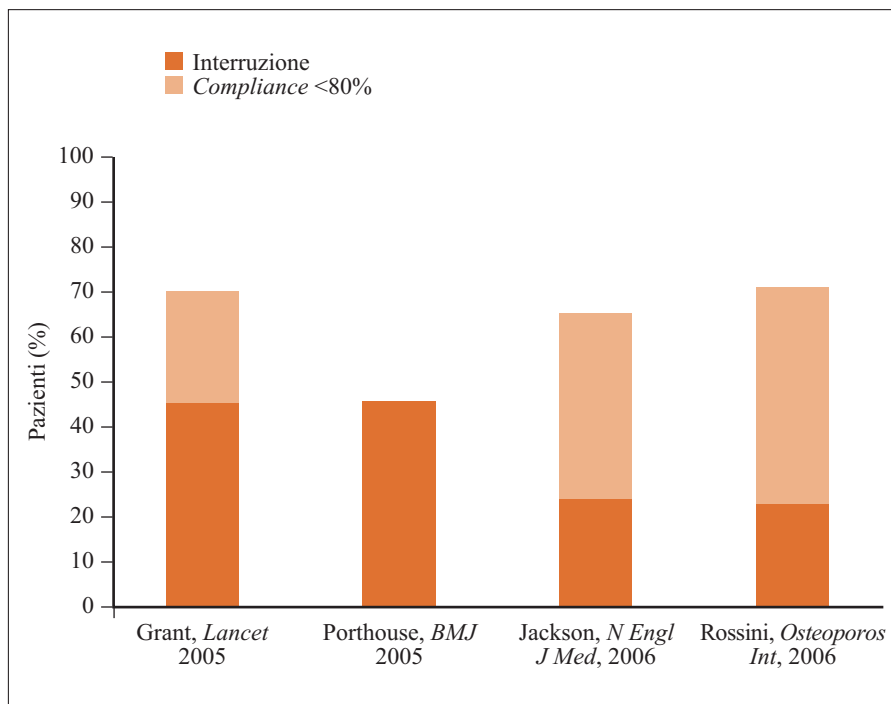


Figura 3. Aderenza al trattamento quotidiano con la combinazione di calcio e vitamina D in diversi studi

ti ancora in trattamento (76%) aveva assunto correttamente almeno l'80% della dose prescritta. Con questa scadente aderenza al trattamento, come recentemente riportato anche nella pratica clinica italiana [16,17] (Figura 3), è possibile che non si siano potuti raggiungere, in particolare, i livelli sierici terapeutici di 25(OH)D. Questo limite appare particolarmente rilevante soprattutto nel WHI, che prevedeva la somministrazione giornaliera di sole 400 UI di vitamina D. La mancata osservazione di una riduzione dell'incidenza di fratture non significa necessariamente che la somministrazione di calcio e vitamina D sia inefficace, poiché il fallimento potrebbe essere semplicemente imputabile alla scarsa aderenza alla modalità di somministrazione, a causa di effetti collaterali, scomodità, ridotta motivazione o per l'insufficienza degli interventi finalizzati a garantire la persistenza e la *compliance* al trattamento [17]. In effetti, nel sottogruppo di partecipanti al WHI che era stato abbastanza aderente al trattamento, si è osservata una significativa riduzione (29%) dell'incidenza di fratture di femore.

In effetti nella pratica clinica la somministrazione giornaliera di vitamina D, specie se in combinazione con calcio, è gravata da un rischio elevato di interruzione del trattamento o di scarsa *compliance*. Quali sono le strategie possibili per affrontare il problema della carenza di vitamina D, tuttora endemico specie in Italia [18], e per migliorare l'aderenza al trattamento?

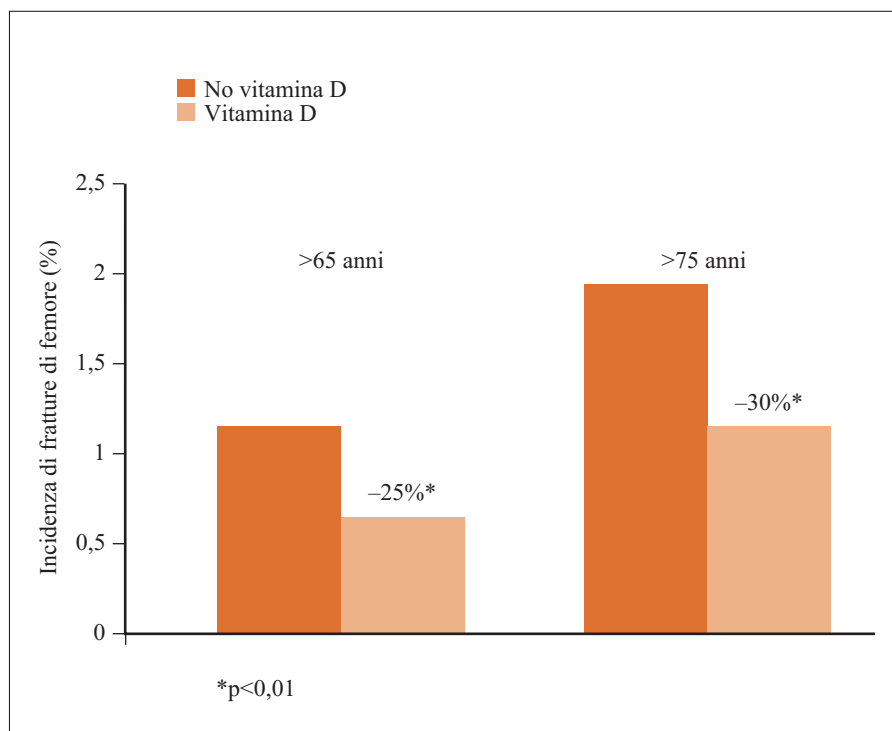


Figura 4. Effetti della somministrazione di un bolo invernale di vitamina D sull'incidenza di fratture di femore in donne anziane [20]

Una possibile soluzione può essere fornita dalla farmacocinetica della vitamina D, che consente la somministrazione di boli settimanali (2800-5000 UI), mensili, trimestrali o addirittura annuali (400.000-600.000 UI), con potenziali benefici in termini di *compliance* e di praticabilità per interventi preventivi sulla popolazione anziana. La tollerabilità ottimale e i costi molto contenuti fanno infatti della vitamina D un'arma terapeutica per interventi di comunità, anche grazie al fatto che la sua somministrazione può essere raccomandata senza aver preliminarmente controllato i livelli sierici di 25(OH)D. Una significativa riduzione del rischio di fratture non vertebrali è stata osservata con la somministrazione di boli di 100.000 UI di vitamina D a scadenza quadrimestrale [19]. Particolarmente evidente e razionale appare l'effetto della somministrazione invernale di boli di vitamina D. In una recente nostra esperienza in donne anziane che prevedeva la somministrazione di un bolo di vitamina D a novembre (in concomitanza con la vaccinazione anti-influenzale) è stata registrata una significativa riduzione del rischio di frattura di femore [20] (Figura 4). Recentemente la somministrazione di vitamina D₃ si è rivelata molto più efficace di quella di vitamina D₂ nel determinare i migliori livelli sierici di 25(OH)D [21]. Dal 2006 si è pertanto proposta, nella Regione Veneto e nella Regione Toscana, la somministrazione a tutti i soggetti ultrasettantenni di un bolo annuale di 600.000 UI di vitamina D₃. Tuttavia l'approccio annuale non garantisce livelli sierici di 25(OH)D costanti, sempre superiori alla soglia minima recentemente raccomanda-

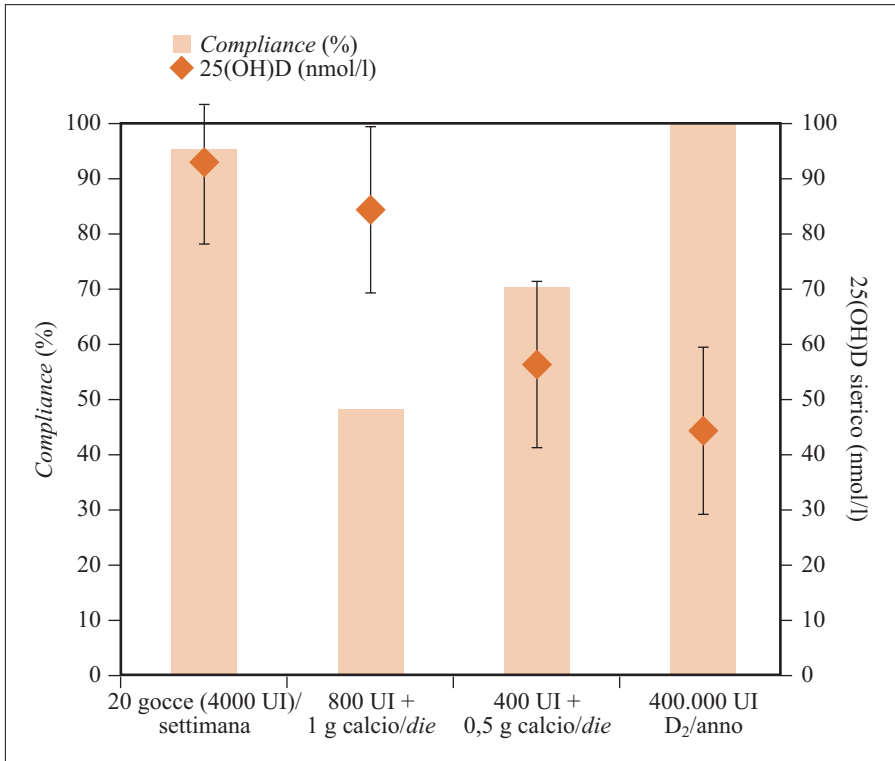


Figura 5. *Compliance* a diversi approcci di supplementazione con vitamina D e livelli sierici ottenibili di 25(OH)D [16]

ta di 80 nmol/l e preferibilmente tra 90 e 100 nmol/l [22]. In particolare, nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale e senile, appaiono più adeguati approcci settimanali (Figura 5) o mensili di somministrazione di vitamina D, anche in considerazione di recenti analoghi protocolli terapeutici con bisfosfonati. Queste strategie di somministrazione comportano infatti benefici in termini di *compliance* rispetto a quella giornaliera, in particolare nel trattamento necessariamente di lungo termine di patologie croniche come l'osteoporosi [16].

Bibliografia

1. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ (1994) Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 308:1081-1082
2. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE (1997) Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 337:670-676
3. Feskanich D, Willett WC, Colditz GA (2003) Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 77:504-511
4. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W et al (2003) Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 18:343-351
5. Flicker L, MacInnis RJ, Stein MS et al (2005) Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 53:1881-1888
6. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al (2004) Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 291:1999-2006

7. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL (2005) Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD000227
8. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B et al (2002) Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 23:560-569
9. Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY (2004) Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 15:301-310
10. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al (2005) Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 293:2257-2264
11. Grant AM, Avenell A, Campbell MK et al (2005) 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. *Lancet* 365:1621-1628
12. Porthouse J, Cockayne S, King C et al (2005) Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 330:1003-1009
13. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al (2006) Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Eng J Med* 354:669-683
14. Adami S, Isaia G, Luisetto G et al (2006) Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO Study. *J Bone Miner Res* 21:1565-1570
15. Mastaglia SR, Pellegrini GG, Mandalunis PM et al (2006) Vitamin D insufficiency reduces the protective effect of bisphosphonate on ovariectomy-induced bone loss in rats. *Bone* 39:837-844
16. Rossini M, Viapiana O, Gatti D et al (2005) La correzione dell'ipovitaminosi D nel lungo termine: confronto tra diverse modalità di somministrazione di vitamina D nella pratica clinica. *Minerva Med* 96[Suppl. 1]:1-7
17. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O et al (2006) Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 17:914-921
18. Rossini M (2006) Vitamin D inadequacy: the Italian picture. *Clin Cases Min Bone Metab* 3:43-49
19. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT (2003) Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 326:469-472
20. 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
21. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP (2004) Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5387-5391
22. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willet WC et al (2006) Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 84:18-28