

16. INCIDENZA E CONSEGUENZE DELL'IPOVITAMINOSI D *Up-to-date 2007*

Ombretta Di Munno, Andrea Delle Sedie
U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna,
Università di Pisa

Introduzione

Da quando nel 1922 McCollum e coll. [1] chiamarono vitamina D un nuovo fattore nutrizionale che, in un modello sperimentale di rachitismo, favoriva la deposizione di calcio, molto si è appreso sul suo meccanismo d'azione, che va ben oltre la funzione tradizionalmente conosciuta di favorire l'assorbimento intestinale di calcio (e fosforo) (Figura 1).

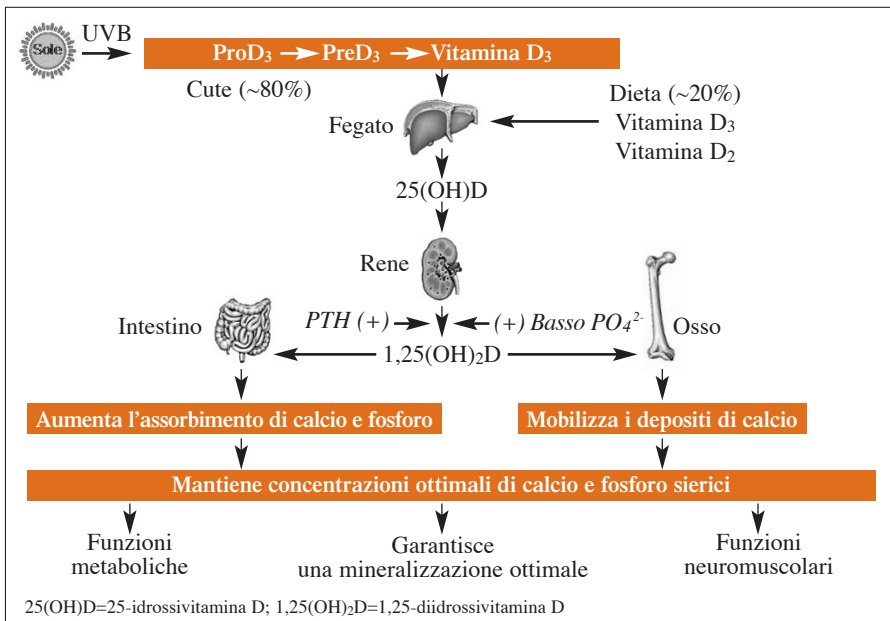


Figura 1. Metabolismo della vitamina D. In seguito all'esposizione ai raggi ultravioletti, il 7-deidrocolesterolo o provitamina D₃, presente a livello cutaneo, è convertito a previtamina D₃, che viene successivamente isomerizzata nella più stabile vitamina D₃ mediante una trasformazione indotta dal calore. Sia la vitamina D₃ formata nella cute (80%) sia quella derivata, insieme alla vitamina D₂, da fonti dietetiche e multivitaminiche (20%) vengono idrossilate nel fegato a 25(OH)D, la principale forma circolante di vitamina D. La 25(OH)D viene idrossilata successivamente nel rene a 1,25(OH)₂D, la forma principale di vitamina D biologicamente attiva. La produzione di 1,25(OH)₂D è regolata dal paratormone (PTH) e dai livelli sierici di fosfato (Modificata da: Holick MF *Osteoporos Int* 1998; 8[Suppl. 1]:24-29)

Infatti, soprattutto negli ultimi 10 anni, è stato evidenziato il ruolo della vitamina D come mediatore della trascrizione di oltre 200 geni [2] e sia i recettori per la vitamina D che la presenza di 1α -idrossilasi (con possibilità di sintetizzare $1,25(\text{OH})_2\text{D}$) sono stati identificati a livello di cute, prostata, mammella, colon, polmone, cervello, placenta, osteoblasti e cellule della risposta immune quali linfociti T, monociti e macrofagi [3-5]. Un numero crescente di dati supportati da studi *in vitro* e nell'animale, evidenze biologiche e meccanicistiche, studi epidemiologici e clinici randomizzati e controllati (RCT) sembrano pertanto confermare che un adeguato stato vitaminico D non solo è importante per la prevenzione del rachitismo, dell'osteomalacia e dell'osteoporosi più in generale [3,6] ma, se pur con differenti livelli di evidenza, interviene positivamente sull'incidenza di malattie come diabete, connettiviti e artrite reumatoide (AR), vari tipi di tumore, malattie cardiovascolari e malattie infettive (Figura 2) [5,6].

In relazione a questi complessi effetti, le concentrazioni sieriche di $25(\text{OH})\text{D}$, l'indicatore funzionale dello stato vitaminico D [7], sono risultate ottimali se ben oltre la soglia di 20 nmol/l, considerata il limite al di sotto del quale compaiono rachitismo e osteomalacia (Figura 2). Pertanto, pur mancando ancora un consenso generale, sia la definizione di concentrazione ottimale di $25(\text{OH})\text{D}$ (concentrazione che determina la soppressione massimale di PTH), che quella di deficienza (grave

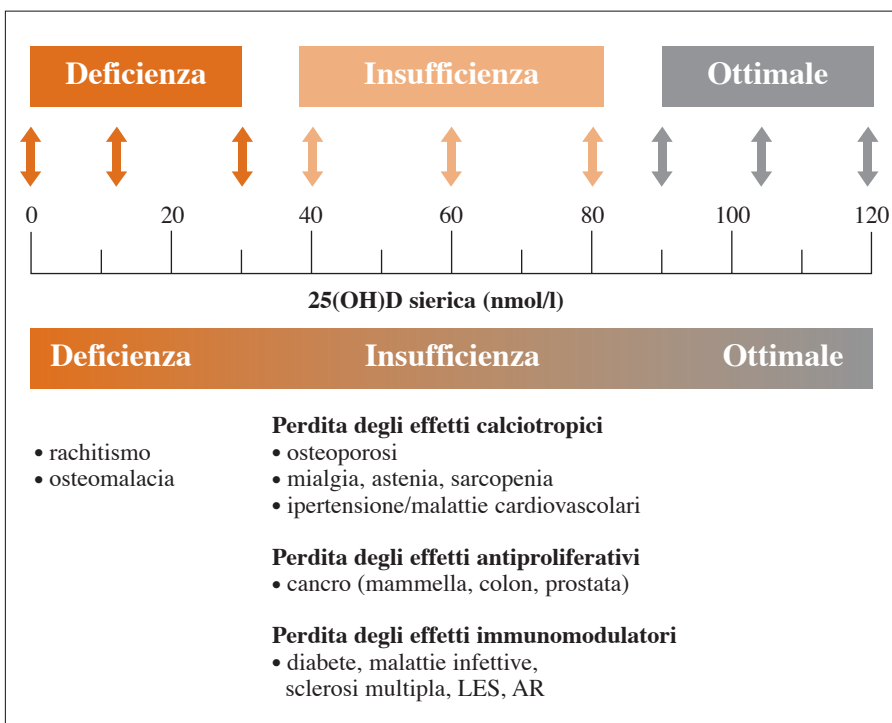


Figura 2. Stato vitaminico D definito dalla concentrazione sierica di $25(\text{OH})\text{D}$ e malattie correlate (Modificata da [4])

carezza) e insufficienza sono incluse in un ampio intervallo che va da 20 a 120 nmol/l (8-48 ng/ml) [4,6,8]. Concentrazioni di 80 nmol/l (32 ng/ml) vengono considerate da molti come limite inferiore dell'intervallo ottimale [4,6,8] che garantisce il miglior assorbimento intestinale di calcio [6], previene le fratture non vertebrali [9], le cadute [10], alcune malattie infettive [3,6] e contribuisce a ridurre l'incidenza di alcuni tipi di tumore maligno [4,6].

A fronte di tutti questi effetti, scheletrici e non, una larga prevalenza di ipovitaminosi D è stata documentata nel mondo, indipendentemente dall'età, dallo stato di salute, dalla razza e dalla latitudine, con una percentuale di soggetti con valori di 25(OH)D inferiori a 80 nmol/l che varia dal 65 al 100% [6]. In un recente studio condotto in Finlandia, per esempio, il 97% di pazienti che erano incorsi in una frattura di femore aveva valori inferiori a 74 nmol/l [11] e, in uno studio multicentrico italiano che ha incluso donne anziane, il 76% aveva valori inferiori a 12 ng/ml (30 nmol/l) [12]. L'evidenza dunque che concentrazioni di 25(OH)D non inferiori a 75-80 nmol/l sono necessarie, per garantire la maggior parte degli effetti positivi della vitamina D, ha indotto studiosi e comitati scientifici di vari Paesi (Regno Unito, Stati Uniti) a riconsiderare l'assunzione giornaliera adeguata di vitamina D. I valori identificati nel 1997 (5-15 µg o 200-600 UI/die per gli adulti >19 anni) [7] sono infatti oggi ritenuti largamente insufficienti e comune è il consenso su un innalzamento a livelli di almeno 800 UI/die (20 µg) [6,8] e anche oltre [13] in particolari condizioni (soggetti anziani di entrambi i sessi, donne che allattano ecc.). Anche il limite superiore di tossicità da ipercalcemia per eccessivo introito di vitamina D (con anoressia, nausea, vomito, febbre, perdita di peso, congiuntivite), precedentemente identificato nel valore di 2000 UI/die (50 µg) [7], è stato recentemente oggetto di una interessante revisione di Hathcock e coll. [14]. Gli Autori, passando in rassegna studi clinici ben disegnati e condotti su tipologie di soggetti diversi per sesso, età, appartenenza etnico-razziale, che hanno utilizzato supplementazioni di vitamina D₃ (e vitamina D₂) anche a dosaggi molto elevati (100.000 UI/die per 4 giorni, 50.000 UI/die per 8 settimane, 10.000 UI/die per 20 settimane, 100.000 UI ogni 4 mesi per 5 anni), suggeriscono di innalzare il limite superiore di tossicità a 10.000 UI/die (250 µg) che, somministrate anche cronicamente, sono risultate prive di effetti tossici. Infatti solo dosi giornaliere più elevate, potendo indurre concentrazioni sieriche di 25(OH)D ≥250 nmol/l, potrebbero accompagnarsi a segni di tossicità.

La rivalutazione dell'assunzione giornaliera di vitamina D considerata ottimale e l'evidenza che sia l'apporto alimentare di D₃ e D₂ che le supplementazioni dietetiche possono fornire complessivamente non più di 20 µg/die [14] hanno dunque indotto le aziende del settore ad approntare formulazioni di vitamina D (D₂ o D₃) anche a elevati dosaggi (300.000 UI), al fine di permettere somministrazioni in bolo 1-2 volte l'anno.

I tre articoli che analizzeremo prendono in considerazione alcuni degli effetti di maggior interesse della supplementazione farmacologica con vitamina D: l'effetto sulle fratture femorali e sulle altre fratture non vertebrali [15]; un'ampia rassegna sulle concentrazioni di 25(OH)D considerate ottimali per gli effetti scheletrici ed extrascheletrici [16]; l'effetto sulla massa ossea dei bisfosfonati in presenza di deficit di vitamina D, valutato in un modello sperimentale [17].

Rassegna bibliografica

■ Supplementazione con calcio più vitamina D e rischio di fratture

Il lavoro di Jackson e coll. [15] è uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo, della Women's Health Initiative (WHI), disegnato per valutare l'efficacia antifratturativa della supplementazione con calcio più vitamina D nei confronti delle fratture femorali (obiettivo primario) e di tutte le altre fratture considerate (obiettivo secondario) [18].

Sono state arruolate 36.282 donne sane in menopausa, di età compresa fra 50 e 79 anni, di cui 16.089 precedentemente arruolate anche nello studio WHI sulla terapia ormonale [19,20]. Le donne sono state randomizzate ad assumere 500 mg di calcio (come calcio carbonato) più 200 UI di vitamina D₃ (Ca+D) o placebo (P) due volte al giorno, con i pasti principali, per un periodo medio di 7 anni.

Durante lo studio erano permesse supplementazioni giornaliere personali fino a 1 g di calcio e fino a 600 UI di vitamina D. Al momento della randomizzazione sono stati valutati il precedente introito giornaliero totale di calcio e di vitamina D, sulla base dell'apporto dietetico e di quello farmacologico, e i livelli sierici basali di 25(OH)D. In questo studio era permesso l'uso di bisfosfonati, di calcitonina, di SERMs e di terapia ormonale, quest'ultima assunta sia indipendentemente sia in accordo alla randomizzazione, per le donne già arruolate nello studio WHI sulla terapia ormonale [19,20].

In un sottogruppo di 2.431 donne, al momento della randomizzazione e a 3, 6, e 9 anni, è stata eseguita una densitometria ossea a raggi X (DXA) alla colonna (LS), al femore totale (FT) e *total body* (TB).

Come fratture verificatesi nel periodo di *follow-up*, sono state considerate tutte le fratture cliniche riportate (escluse quelle di coste, sterno, cranio, volto, dita, vertebre cervicali); tutte le fratture sono state esaminate tramite radiografia o RMN da osservatori "in cieco".

Sintomi ed effetti collaterali sono stati riportati con visite annuali e con colloquio telefonico o visite a intervalli di 6 mesi. L'aderenza alla terapia è stata valutata pesando i contenitori delle compresse a ogni visita.

Tutti i parametri sono stati analizzati con il principio dell'analisi "*intention-to-treat*".

Risultati

Nell'ambito delle caratteristiche riportate dagli Autori al momento della randomizzazione a Ca+D (n=18.176) o P (n=18.106), oltre la metà delle donne (52%) risulta assumere spontaneamente la terapia ormonale, mentre più del 22% era stato precedentemente assegnato a terapia ormonale nell'ambito dello studio WHI [19,20]; l'età media è di 62 anni, il BMI medio è 29 e queste, come altre caratteristiche valutate, risultano comparabili nei due gruppi.

Nella Tabella 1 vengono riportati in dettaglio nei due gruppi gli introiti basali medi giornalieri di calcio e di vitamina D; sia quelli totali (calcio circa 1.150 mg e vitamina D di poco inferiore a 400 UI) sia quelli differenziati risultano comparabili.

Tabella 1. Introito giornaliero basale di calcio e vitamina D in accordo ai gruppi di randomizzazione [15]

	Calcio+vitamina D (n=18.176)	Placebo (n=18.106)
Supplementazione di calcio ≥ 500 mg/ <i>die</i> – n (%)	5192 (28,6)	5313 (29,3)
Introito totale di calcio (supplementazione, dieta, farmaci)		
Media – mg/ <i>die</i>	1148 \pm 654	1154 \pm 658
<800 mg/ <i>die</i> – n (%)	6104 (33,6)	6003 (33,2)
800 a <1200 mg/ <i>die</i> – n (%)	4715 (25,9)	4655 (25,7)
≥ 1200 mg/ <i>die</i> – n (%)	7002 (38,5)	7095 (39,2)
Introito totale di vitamina D (supplementazione e dieta)		
Media –UI/ <i>die</i>	365 \pm 265	368 \pm 266
<200 UI/ <i>die</i> – n (%)	6827 (37,6)	6671 (36,8)
200 a <400 UI/ <i>die</i> – n (%)	3379 (18,6)	3423 (18,9)
400 a <600 UI/ <i>die</i> – n (%)	4188 (23,0)	4295 (23,7)
≥ 600 UI/ <i>die</i> – n (%)	3427 (18,9)	3364 (18,6)

La Figura 3 riporta le variazioni della densità minerale ossea (BMD) FT ai tempi 3, 6 e 9 anni, tutte significative in favore del gruppo Ca+D; in particolare, al tempo 9 anni, la BMD in questo gruppo è 1,06% più elevata rispetto al gruppo P ($p=0,01$). Nessuna differenza fra i due gruppi emerge per la BMD LS e TB.

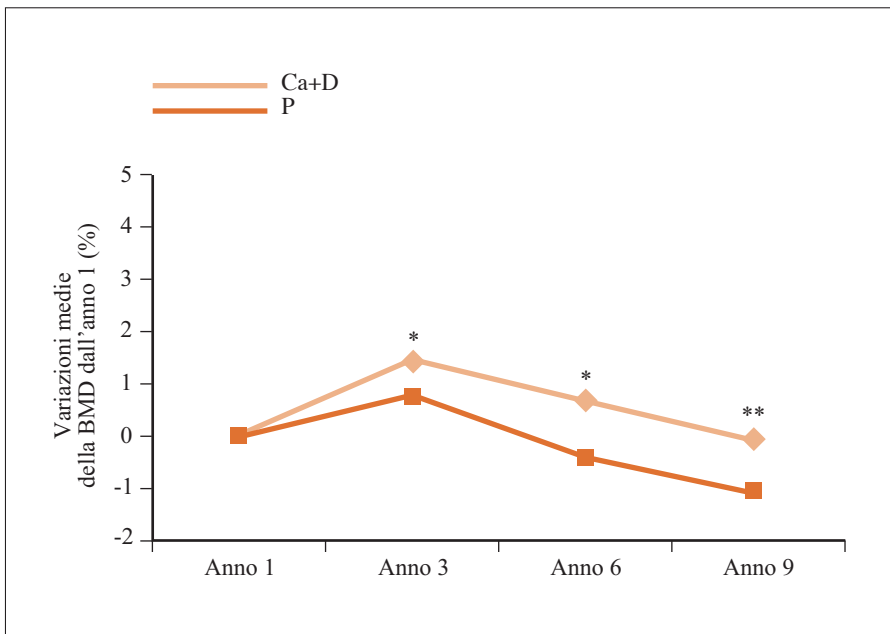


Figura 3. Variazioni della BMD FT nei gruppi Ca+D e P rispettivamente a 3, 6 e 9 anni (* $p<0,001$ e ** $p=0,01$ tra gruppi) (Modificata da [15])

Nella Tabella 2a viene riportato l'effetto di Ca+D sulle fratture di femore, su quelle vertebrali cliniche e su quelle dell'avambraccio e del polso, nel periodo di *follow-up* medio di 7 anni, nelle pazienti valutate con analisi "*intention-to-treat*". Le fratture di femore sono state 175 e 199, rispettivamente nel gruppo Ca+D e nel gruppo P, con un rischio relativo (RR) nel primo gruppo di 0,88, e quindi un rischio del 12% più basso, non significativo. Anche per tutte le altre fratture non emergono differenze significative fra i due gruppi.

La valutazione dell'aderenza al trattamento, intesa come assunzione di almeno l'80% del farmaco di randomizzazione, evidenzia che alla fine dello studio solo il 59% delle donne assume ancora la dose corretta.

Nella Tabella 2b, in cui l'effetto di Ca+D sulle fratture viene riportato limitatamente alle donne aderenti al trattamento, si evidenzia una riduzione del 29% del rischio di frattura di femore, con un RR di 0,71, nel gruppo che ha assunto Ca+D in modo corretto: per gli altri tipi di frattura non emergono differenze significative.

Nessuna differenza sull'incidenza di frattura emerge inoltre in rapporto all'assunzione di calcio (<800 mg/die vs ≥1200 mg/die) e di vitamina D (<200 UI/die vs ≥600 UI/die) precedente la randomizzazione. Anche i livelli medi pre-randomizzazione di 25(OH)D, che risultano di 46,0 nmol/l nelle donne che incorrono in fratture (sia di femore sia di altri tipi) e di 48,4 nmol/l nelle donne non fratturate, non sembrano influenzare il rischio di frattura.

Tabella 2. Effetti sulle fratture della supplementazione di calcio più vitamina D in accordo ai gruppi di randomizzazione [15]

a Analisi " <i>intention-to-treat</i> "	Calcio + vitamina D	Placebo	RR (IC 95%)
Follow-up (anni)	7,0±1,4	7,0±1,4	
Tasso di fratture - n (annualizzazione %)			
Femore	175 (0,14)	199 (0,16)	0,88 (0,72-1,08)
Vertebrali cliniche	181 (0,14)	197 (0,15)	0,90 (0,74-1,10)
Avambraccio o polso	565 (0,44)	557 (0,44)	1,01 (0,90-1,14)
Totale	2102 (1,64)	2158 (1,70)	0,96 (0,91-1,02)
b Analisi nel sottogruppo aderente alla terapia*	Calcio + vitamina D	Placebo	RR (IC 95%)
Follow-up (anni)	3,8±2,9	3,9±2,9	
Tasso di fratture - n (annualizzazione %)			
Femore	68 (0,10)	99 (0,14)	0,71 (0,52-0,97)
Vertebrali cliniche	91 (0,13)	104 (0,15)	0,89 (0,67-1,19)
Avambraccio o polso	312 (0,45)	308 (0,43)	1,05 (0,90-1,23)
Totale	1119 (1,63)	1222 (1,72)	0,94 (0,87-1,02)

*>80% di assunzione del farmaco di randomizzazione

Per ciò che riguarda gli aspetti di sicurezza e tollerabilità, non si evidenzia alcun rischio o beneficio riguardo all'incidenza di malattie cardiovascolari e di tumore del colon-retto [21]. Un maggior rischio di calcolosi renale emerge invece nel gruppo Ca+D (RR 1,17); tale aumentato rischio non appare peraltro collegato all'elevato apporto di calcio basale. Sintomi gastrointestinali (più frequentemente meteorismo e costipazione) sono riportati con eguale incidenza nei due gruppi.

Commento

Gli Autori concludono che in questo studio, condotto su una larga popolazione di donne sane in menopausa, la supplementazione con calcio più vitamina D determina un modesto, ma significativo incremento della BMD femorale, nessun effetto sulla riduzione delle fratture di femore (e delle altre fratture considerate) e un aumentato rischio di calcolosi renale. Queste conclusioni, peraltro tenendo conto anche di elementi che gli stessi Autori analizzano nella discussione, devono a nostro parere esser riconsiderate.

Per ciò che riguarda la mancanza di un effetto antifratturativo, la supplementazione giornaliera con 400 UI/die di vitamina D₃ utilizzata nello studio è probabilmente insufficiente e sicuramente inferiore a quella di oltre 700 UI/die che le più recenti metanalisi indicano come necessaria per ridurre il rischio di fratture [22]. Inoltre le donne che nel corso del *follow-up* riportano fratture femorali e quelle non fratturate presentano valori medi pre-randomizzazione di 25(OH)D rispettivamente di 46,0 e 48,4 nmol/l; assumendo che per 1 µg/die di colecalciferolo si abbia un incremento sierico di 25(OH)D di 0,7 nmol/l [23], nel gruppo trattato con 400 UI/die le più alte concentrazioni medie raggiunte saranno intorno a 55 nmol/l, di gran lunga inferiori dunque a quelle di 80-100 nmol/l considerate ottimali per la prevenzione delle fratture [15,16].

Ma l'aspetto più importante da rilevare è che la mancanza di efficacia antifratturativa, come gli stessi Autori del resto commentano nella discussione, risulta dall'analisi "*intention-to-treat*" dei dati. In altre parole, questo tipo di analisi che valuta tutte le donne che abbiano assunto almeno una dose del farmaco di randomizzazione non tiene conto di un aspetto fondamentale che è l'aderenza al trattamento. Solo il 59% delle donne alla fine dello studio assume infatti calcio più vitamina D alle dosi raccomandate, e la subanalisi di questo sottogruppo di donne "aderenti" evidenzia, almeno per quanto riguarda l'obiettivo primario e cioè le fratture di femore, una riduzione del 29% con un RR di 0,71. In questo studio si ha pertanto una ulteriore documentazione che la non aderenza al trattamento ne riduce l'efficacia in termini sia di BMD [24] sia di rischio fratturativo [25].

Come ultimo punto, e cioè l'aumentato rischio di calcoli renali nelle donne trattate con calcio più vitamina D, è importante sottolineare che quasi il 40% di esse assumeva già basalmente oltre 1 g di calcio al giorno (Tabella 1), e che durante il *follow-up* è stata consentita una supplementazione personale fino a 1 g al giorno; pertanto l'apporto totale di calcio in una parte di donne Ca+D arriva a 2 g/die, anche se nessuna correlazione è emersa fra elevato introito basale e aumentato rischio.

Per ciò che riguarda poi un possibile ruolo della vitamina D nella formazione di calcoli renali, l'evidenza attuale esclude che supplementazioni giornaliere anche superiori a 10.000 UI (250 µg), possano accompagnarsi a un aumentato rischio di calcolosi renale [14].

In conclusione, i risultati dello studio confermano dunque a nostro avviso l'efficacia di calcio più vitamina D, assunti in modo corretto, nel ridurre l'incidenza di fratture femorali in un numeroso campione di donne sane in menopausa.

■ **Concentrazioni sieriche di vitamina D ed effetti scheletrici ed extrascheletrici**

La rassegna di Bischoff-Ferrari e coll. [16] prende in esame le concentrazioni sieriche di 25(OH)D (e le corrispondenti supplementazioni di vitamina D) considerate ottimali per un effetto positivo in termini di BMD, funzionalità degli arti inferiori, salute dei denti, rischio di cadute, di fratture e di tumore del colon-retto.

Le evidenze derivano dalla valutazione di studi RCT, studi epidemiologici osservazionali e prospettici, solide evidenze di tipo meccanicistico e relazioni dose-effetto che riguardano gli aspetti presi in esame.

25(OH)D e BMD

Gli Autori suggeriscono che, in una larga fascia di popolazione che include anche soggetti più giovani e gruppi etnico-razziali differenti, la BMD può essere, meglio che la soppressione massimale del PTH sierico, espressione delle concentrazioni di 25(OH)D ottimali per la salute dell'osso. Nell'anziano la BMD è infatti un importante predittore del rischio di frattura e l'evidenza derivante da numerosi studi RCT suggerisce un effetto positivo della supplementazione con vitamina D. Inoltre i valori di BMD sono la risultante di molteplici fattori ad azione sullo scheletro, PTH incluso.

Per ciò che riguarda le concentrazioni ottimali di 25(OH)D in riferimento alla BMD, da un ampio studio condotto su base nazionale negli Stati Uniti (NHANES III), che ha incluso soggetti di età compresa tra 20 e >50 anni, emerge che in tutti i sottogruppi esaminati, indipendentemente da differenze etnico-razziali, nel *range* di riferimento da 22,5 a 94 nmol/l, quanto maggiori sono le concentrazioni sieriche di 25(OH)D, tanto più alti sono i valori di BMD; per esempio, i soggetti di razza bianca appartenenti al quintile più alto di 25(OH)D hanno una BMD del 4,1% e 4,8% maggiore, rispettivamente se più giovani o se più anziani, di quella degli appartenenti al quintile più basso.

25(OH)D e prevenzione delle fratture

Gli Autori fanno riferimento a una recente metanalisi [9] di 12 studi RCT (5 sulle fratture femorali e 7 su quelle non vertebrali), tutti condotti in persone anziane e tutti con l'impiego di colecalciferolo. La vitamina D ad alte dosi (700-800 UI/*die*; 17,5-20 µg/*die*) riduce il RR del 26% e del 23% rispettivamente per le fratture femo-

rali e per quelle non vertebrali, in confronto a calcio o placebo. Nessun significativo beneficio è riscontrabile invece con dosi di 400 UI/die (10 µg/die). Gli Autori fanno anche riferimento allo studio WHI, con calcio più vitamina D [15], a cui rimandiamo per il commento.

Nella Figura 4 sono rappresentati i RR per le fratture femorali (A) e per quelle non vertebrali (B) tra i soggetti trattati con vitamina D e i controlli. La metaregressione nei gruppi trattati evidenzia una relazione inversa fra rischio di frattura e concentrazioni di 25(OH)D, e l'efficacia antifratturativa, per entrambi i tipi di fratture, è tanto maggiore quanto più elevate sono le concentrazioni di 25(OH)D.

Sempre da tale analisi emerge che la prevenzione ottimale delle fratture si ha per concentrazioni medie di 25(OH)D intorno a 100 nmol/l.

Simili concentrazioni si ottengono solo negli studi che hanno utilizzato 700-800 UI/die di colecalciferolo in soggetti con valori basali di 25(OH)D compresi tra 44 e 77 nmol/l. Le basse concentrazioni basali, come rilevano gli Autori, possono rappresentare uno dei fattori responsabili dei risultati negativi di due recenti studi condotti nel Regno Unito [26,27], non inclusi nella metanalisi, che pure hanno utilizzato 800 UI/die. Nello studio RECORD [26], in cui si parte da concentrazioni basali medie di 15,2 ng/ml (38 nmol/l), si arriva nel gruppo trattato con vitamina D a

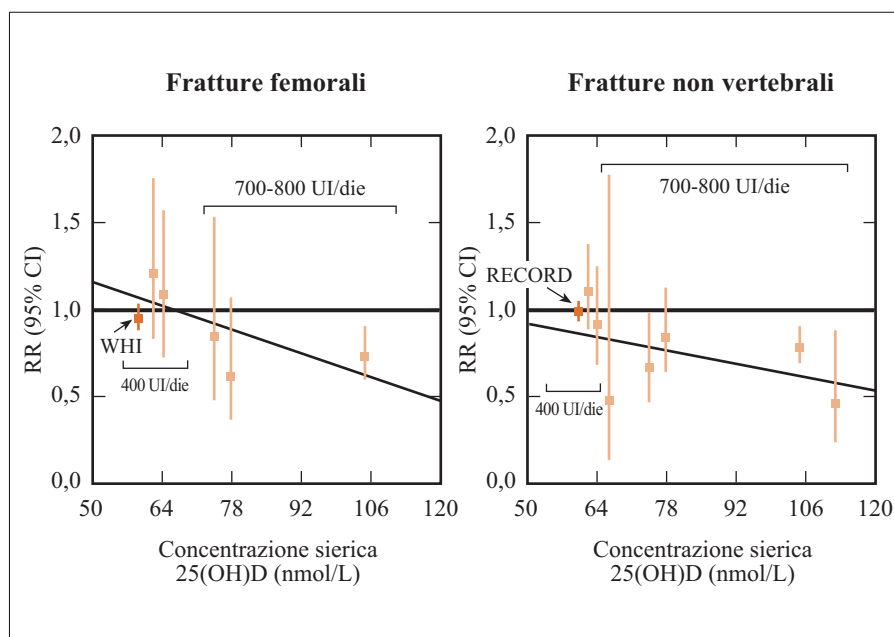


Figura 4. Rischi relativi (RR) di fratture femorali e fratture non vertebrali fra soggetti trattati con vitamina D e controlli (Modificata da [16]). La metaregressione a sinistra, che include 9294 soggetti, indica una relazione inversa significativa fra concentrazioni di 25(OH)D più alte, nel gruppo trattato, e rischio di frattura femorale ($\beta=-0,009$, $p=0,02$). Sono stati aggiunti i risultati dello studio WHI [15]. La metaregressione a destra, che include 9820 soggetti, indica una relazione inversa significativa fra concentrazioni di 25(OH)D più alte, nel gruppo trattato, e rischio di fratture non vertebrali ($\beta=-0,006$, $p=0,03$). Sono stati aggiunti i risultati dello studio RECORD [26]

concentrazioni di 62 nmol/l. Tali valori non solo sono insufficienti per prevenire le fratture, ma riflettono anche una scarsa *compliance* al trattamento (intorno al 60 e al 47%, rispettivamente dopo 12 e 24 mesi). Da segnalare infine che lo studio RECORD è uno studio di prevenzione secondaria, mentre quelli esaminati nella metanalisi sono tutti studi di prevenzione primaria. Per ciò che riguarda il secondo studio [27], non sono riportate le concentrazioni basali di 25(OH)D, il disegno è in aperto, il gruppo di controllo poteva liberamente modificare l'apporto di calcio e vitamina D, e comunque il RR di 0,75 per le fratture femorali che risulta nel gruppo trattato con vitamina D è simile a quello risultante anche dalla metanalisi, sebbene non significativo per l'intervallo di confidenza troppo ampio (0,3-1,78).

Gli Autori concludono dunque che tanto per gli effetti sulla BMD, che sono indipendenti dall'età, quanto per quelli sulla prevenzione delle fratture (sia femorali che non vertebrali), che sono limitati ai soggetti più anziani, sono da considerarsi ottimali concentrazioni comprese fra 90 e 100 nmol/l.

25(OH)D e funzionalità degli arti inferiori

Una recente metanalisi [10] di cinque studi RCT sugli effetti della vitamina D e il rischio di caduta in soggetti anziani evidenzia una riduzione del rischio del 22% (RR=0,78) in confronto a calcio o placebo. La riduzione del rischio risulta indipendente da tipo di vitamina D, durata del trattamento e sesso dei soggetti, ma viene riconfermato il rapporto dose/effetto e in due degli studi valutati il RR per le 800 UI/*die* di colecalciferolo è di 0,65.

Più recente e non incluso nella metanalisi, un altro studio RCT in donne anziane che vivono nella collettività evidenzia, nel gruppo trattato con 700 UI/*die* di vitamina D e 500 mg di calcio, una riduzione di cadute del 46% (RR=0,54).

Gli Autori sottolineano che la debolezza muscolare è un aspetto preminente della sintomatologia clinica da deficit di vitamina D, il cui effetto positivo trova una spiegazione fisiopatologica nell'esistenza di specifici recettori per il metabolita attivo 1,25(OH)₂D nel tessuto muscolare: il legame recettoriale è responsabile di sintesi *ex-novo* di proteine, crescita di cellule muscolari, migliore funzione muscolare. Perciò, quanto più alte sono le concentrazioni di 25(OH)D, tanto maggiore è il substrato per 1 α -idrossilasi tissutale, e di conseguenza tanto maggiori risultano le concentrazioni, a livello del tessuto muscolare, di 1,25(OH)₂D.

Per ciò che riguarda le concentrazioni ottimali di 25(OH)D in riferimento alla funzionalità degli arti inferiori, dallo studio NHANES III, condotto su >4100 anziani autosufficienti, emerge che la velocità di esecuzione di entrambi gli esercizi utilizzati (tempo di percorrenza di una distanza di 8 piedi, pari a circa 2,5 metri, e velocità nell'alzarsi dalla posizione seduta) aumenta in modo proporzionale per concentrazioni sieriche di 25(OH)D comprese fra 22,5 e 94 nmol/l. Nei soggetti appartenenti al quintile più alto di 25(OH)D, rispetto ai soggetti appartenenti al quintile più basso, il tempo impiegato nel primo e nel secondo esercizio è rispettivamente del 5,6% e 3,9% inferiore. Dunque questi risultati suggeriscono che per una buona funzionalità degli arti inferiori si devono raggiungere concentrazioni di 25(OH)D \geq 40 nmol/l, ma che le concentrazioni ottimali sono quelle comprese fra 90 e 100 nmol/l.

25(OH)D e periodontite

Gli Autori fanno riferimento a questa malattia comune negli anziani, ma anche nelle persone di età media, caratterizzata da perdita di stabilità dei denti per alterazioni dei legamenti periodontali e dell'osso alveolare, con conseguente caduta. L'osteoporosi, o comunque una ridotta BMD, e la riduzione di osso alveolare sono state messe in relazione con questa malattia. Un recente studio RCT evidenzia che la supplementazione giornaliera con 700 UI di vitamina D più 500 mg di calcio per 3 anni, che ha indotto un aumento delle concentrazioni di 25(OH)D da 71 a 112 nmol/l, ha ridotto in modo significativo la caduta dei denti (RR 0,4).

Sempre dallo studio NHANES III, condotto su 11.202 soggetti autosufficienti con età ≥ 20 anni emerge, seppur limitatamente ai soggetti con >50 anni, una significativa associazione fra le concentrazioni di 25(OH)D e instabilità alveolare, mentre nessuna associazione emerge fra questa e la BMD femorale.

Sebbene i dati siano limitati, l'attuale evidenza suggerisce che per la salute dei denti sono da considerarsi ottimali concentrazioni comprese fra 90 e 100 nmol/l.

25(OH)D e tumore del colon-retto

Ci sono evidenze di una minore incidenza di questo tipo di tumore in rapporto al gradiente di latitudine (inversamente proporzionale alla distanza dall'equatore), concentrazioni di 25(OH)D più elevate, supplementazione dietetica o farmacologica con vitamina D. Inoltre le concentrazioni sieriche di 25(OH)D risultano essere inversamente correlate con l'area di proliferazione tumorale della mucosa coloretta- le e sia 1,25(OH)₂D che 25(OH)D riducono *in vitro* la proliferazione delle cellule tumorali e ne favoriscono la differenziazione. Gli studi clinici attualmente disponibili suggeriscono un'associazione inversa fra concentrazioni di 25(OH)D e rischio sia di tumore maligno che di adenoma del colon-retto, considerato un precursore del tumore maligno. In particolare è stata recentemente evidenziata una riduzione del 13% del rischio di adenoma per ogni incremento sierico di 25 nmol/l di 25(OH)D. Le supplementazioni di vitamina D che appaiono associarsi a ridotto rischio del tumore del colon-retto sono superiori a 500-600 UI/*die*.

Il recente studio WHI, che ha valutato questo aspetto [21] riportando risultati nulli, presenta due limiti: la durata mediana di 7 anni, troppo breve, e la supplementazione di vitamina D (400 UI/*die*), insufficiente per raggiungere nelle donne dello studio, che partivano da bassi valori, adeguate concentrazioni sieriche di 25(OH)D.

Per ciò che riguarda dunque un possibile effetto protettivo nei confronti del tumore maligno e dell'adenoma del colon-retto sono considerate ottimali concentrazioni di 25(OH)D ≥ 90 nmol/l.

Commento

Questa rassegna analizza alcuni degli effetti positivi della supplementazione con vitamina D nonché le concentrazioni sieriche di 25(OH)D considerate ottimali per tali effetti. Anche se con livelli di evidenza differenti, in rapporto soprattutto al

diverso numero di lavori esistenti sull'argomento, emergono effetti positivi in termini di BMD, rischio di fratture periferiche (incluse quelle femorali), tono e forza muscolare degli arti inferiori, con un minor rischio di cadute, salute dentale (soprattutto in riferimento alla perdita dei denti per periodontite), incidenza di tumore del colon-retto. Tutti questi aspetti sono oggetto di approfondita analisi nei rispettivi sottocapitoli; vorremmo solo aggiungere, a proposito dello studio WHI sulla prevenzione del tumore colon-retto [21], che l'attenta lettura del lavoro evidenzia come nel gruppo trattato con vitamina D, pur non risultando ridotto il rischio di tumore, si abbia comunque una correlazione inversa tra tale rischio e valori basali di 25(OH)D. Le donne appartenenti al quartile più basso (<31 nmol/l) presentano infatti un rischio 2,5 volte maggiore rispetto alle donne appartenenti al quartile più alto.

Alla luce delle attuali evidenze gli Autori suggeriscono una revisione delle dosi raccomandate (400 UI/die per gli adulti con età compresa tra 51 e 70 anni, 600 UI/die per gli adulti >70 anni). Infatti, come emerge dalla Figura 5, in cui sono riportate le concentrazioni mediane di 25(OH)D in rapporto ai vari effetti considerati in questa rassegna, le concentrazioni vantaggiose partono da valori intorno a 75 nmol/l (30 ng/ml), con effetti ottimali a concentrazioni comprese fra 90 e 100 nmol/l (36-40 ng/ml). Pertanto, in tutti gli adulti, indipendentemente da differenze etnico-razziali, struttura fisica, sesso, è consigliabile una supplementazione ≥ 1000 UI/die di vitamina D per arrivare, in $\geq 50\%$ della popolazione, a concentrazioni di 75 nmol/l.

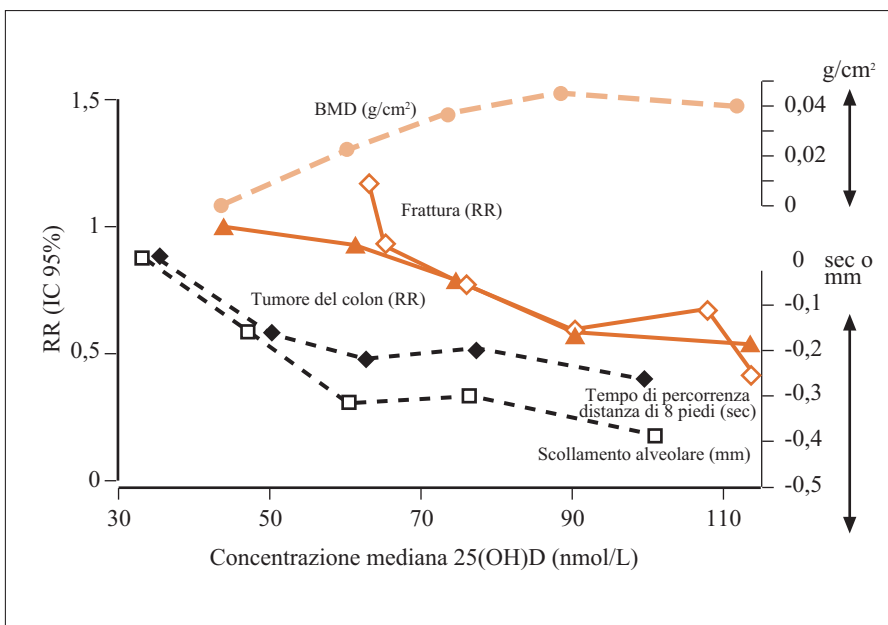


Figura 5. Concentrazioni sieriche di 25(OH)D ed effetti scheletrici ed extrascheletrici. Sull'asse di sinistra, effetti sulle fratture e sul tumore del colon espressi come RR; sull'asse di destra, effetti sulla BMD, sul tempo (sec) di percorrenza di una distanza di 8 piedi (pari a circa 2,5 metri) e sullo scollamento alveolare (mm). Tutti gli effetti positivi iniziano alla concentrazione di 75 nmol/l e la concentrazione ottimale risulta essere compresa tra 90 e 100 nmol/l (Modificata da [16])

Per quanto riguarda possibili rischi di tossicità, gli Autori considerano come limite superiore le 2000 UI/*die* (50 µg) di vitamina D precedentemente identificate [7], pur segnalando che dosi fino a 10.000 UI/*die* per 5 mesi, in adulti sani, si sono dimostrate prive di effetti tossici.

■ Stato vitaminico D e risposta terapeutica ai bisfosfonati

Lo studio di Mastaglia e coll. [17] è il primo modello sperimentale che valuta la possibile interferenza tra stato vitaminico D e recupero di BMD dopo trattamento con bisfosfonati (BF).

Lo studio consiste in realtà di due protocolli non concomitanti, di cui uno (esperimento 1) disegnato per ottenere un modello sperimentale d'insufficienza di vitamina D e di osteopenia in ratti adulti femmine, sottoposti a ovariectomia (OVX); l'altro (esperimento 2) disegnato per valutare lo stato vitaminico D e il recupero di BMD dopo terapia con BF. Mentre per l'esperimento 1 si rimanda al lavoro originale [17], l'esperimento 2 viene riportato in dettaglio.

Ventiquattro ratti adulti femmine sono stati sottoposti a OVX mentre 8, sottoposti a falsa operazione, sono stati utilizzati come controlli (C). Il gruppo C ha ricevuto una dieta sintetica contenente 200 UI di vitamina D per l'intero periodo sperimentale di 105 giorni e negli ultimi 45 giorni placebo (P).

Nell'ambito del gruppo OVX alcuni ratti hanno ricevuto la stessa dieta contenente 200 UI di vitamina D per 105 giorni e negli ultimi 45 giorni P (gruppo +D); alcuni ratti hanno ricevuto la stessa dieta sempre per 105 giorni e sono stati trattati negli ultimi 45 giorni con olpandronato (OPD), al dosaggio di 16 µg/100 g/settimana (dosaggio stabilito sulla base di precedenti studi sperimentali) (gruppo +D/OPD); alcuni ratti, infine, hanno ricevuto la stessa dieta solo per 15 giorni e sono stati trattati con OPD allo stesso dosaggio negli ultimi 45 giorni (gruppo -D/OPD).

Ai tempi T0 (basale), T60 (inizio del trattamento con OPD o P) e T105 (fine del periodo sperimentale) sono stati effettuati prelievi ematici a digiuno per 25(OH)D, calcio (sCa), fosforo (sP), isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (b-ALP) e telopeptide C-terminale del collagene tipo 1 (CTX) nonché DXA *total body* (TB), rachide lombare (LS) e tibia prossimale (PT).

Alla fine dello studio i ratti venivano sacrificati e sulla tibia destra resecata venivano effettuate valutazioni istomorfometriche.

Risultati

Nella Tabella 3 sono riportati i parametri bioumorali e la BMD nei 4 gruppi alla fine del periodo sperimentale (105 giorni).

Le concentrazioni sieriche di 25(OH)D sono significativamente inferiori ($p < 0,0001$) nei ratti che non hanno ricevuto vitamina D (gruppo -D/OPD); indipendentemente dall'assunzione di vitamina D, nessuna differenza significativa emerge per sCa, sP, b-ALP e CTX nell'ambito dei due gruppi trattati con OPD. In aggiunta, mentre nessuna differenza emerge nei due gruppi trattati con OPD nei confronti del gruppo C, i valori di sCa e b-ALP sono significativamente più elevati e i valori di sP

Tabella 3. Livelli sierici di calcio, fosforo, isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, 25(OH)D, CTX e BMD TB nei gruppi di studio alla fine dell'esperimento [17]

	C	+D/OPD	-D /OPD	+D
Calcio (mg/dl)	9,6±0,3a	9,7±0,4a	9,4±0,3a	8,9±0,3b
Fosforo (mg/dl)	4,2±1,1a	3,8±1,3a	4,5±0,7a	5,4±1,0b
b-ALP (UI/l)	57±7a	58±6a	51±10a	21±6b
25(OH)D (ng/ml)	35,0±4,3a	44,1±8,1a	9,2±2,3b	37,1±4,5a
CTX (ng/ml)	21,5±4,7a	28,2±8,9a	30,6±7,8a	22,1±1,0a
BMD TB (mg/cm ²)	298±12a	301±12a	303±8a	287±7b

Le lettere differenti indicano significatività statistica ($p < 0,05$)

sono significativamente più ridotti in confronto ai ratti supplementati con vitamina D, ma non trattati con OPD (gruppo +D). Per quanto riguarda la BMD TB non emergono differenze fra i gruppi C, -D/OPD e +D/OPD, ma nel gruppo +D si ha il livello più basso di significatività.

La Figura 6 mostra le variazioni finali della BMD LS (A) e BMD PT (B) nei 4 gruppi.

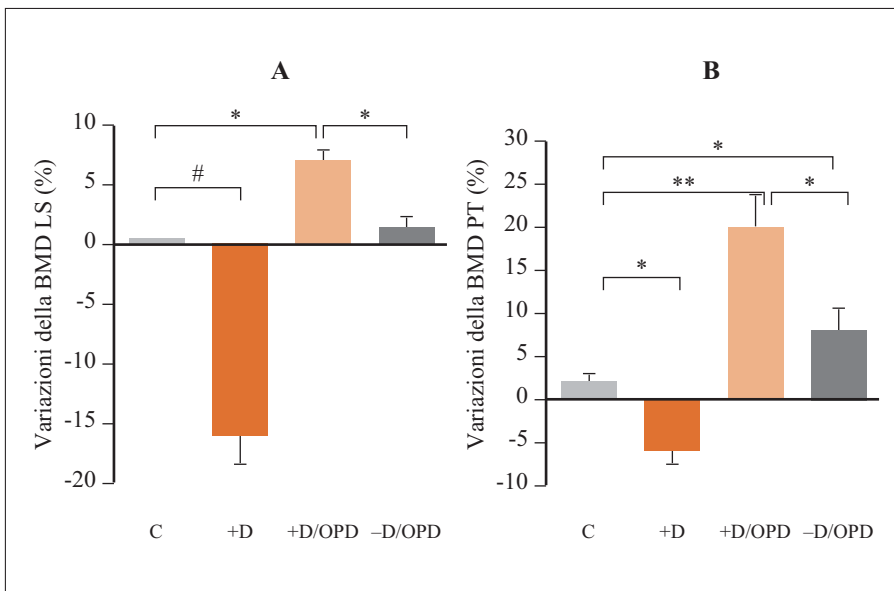


Figura 6. Variazioni percentuali della BMD LS (A) e PT (B) dall'inizio alla fine dell'esperimento ($BMD_{T105} - BMD_{T0}$). I dati sono espressi come media±DS. I ratti non trattati con OPD (+D) mostrano una ridotta BMD LS ($\#p < 0,001$) e PT ($*p < 0,05$) rispetto al gruppo C. Il trattamento con OPD previene tale riduzione ($*p < 0,05$ per BMD LS; $**p < 0,01$ per BMD PT vs C) e mostra un maggior effetto nel gruppo +D ($*p < 0,05$ per +D/OPD vs -D/OPD) sia per BMD LS sia per BMD PT (Modificata da [17])

I ratti C non presentano variazioni di BMD TB e BMD PT, mentre i ratti +D perdono approssimativamente 16% e 5%, rispettivamente a livello della BMD LS e PT; tali riduzioni sono significative nei confronti del gruppo C ($p < 0,001$ e $p < 0,05$ rispettivamente). Il trattamento con OPD previene la riduzione di BMD in entrambi i distretti esaminati, con un effetto maggiore nel gruppo +D/OPD (BMD LS +7,4% e BMD PT +21,5%) rispetto al gruppo -D/OPD (BMD LS +5,5% e BMD PT +7,7%); la differenza fra i due gruppi è statisticamente significativa solo per la BMD PT ($p < 0,05$). Gli incrementi di BMD nei due gruppi trattati con OPD (+D/OPD e -D/OPD) sono tutti significativi nei confronti del gruppo C, con la sola esclusione della BMD LS nel gruppo -D/OPD.

Per ciò che riguarda alcuni dei parametri istomorfometrici valutati, il trattamento con OPD previene la riduzione del volume osseo e del numero di trabecole che si osserva nei ratti non trattati; inoltre il volume osseo dei ratti +D/OPD è significativamente più elevato ($p < 0,05$) di quello dei ratti -D/OPD. Non sono segnalate alterazioni di tipo osteoide.

Commento

Questo studio rappresenta il primo modello sperimentale di ratti osteopenici, con insufficienti livelli sierici di vitamina D, in cui si documenta una ridotta risposta al trattamento con BF.

Il trattamento con OPD (il BF utilizzato in questo studio) previene infatti la riduzione di BMD indotta dalla OVX sia nei ratti supplementati (+D/OPD) che in quelli non supplementati (-D/OPD) con vitamina D, ma l'effetto nei ratti -D/OPD (Figura 6) è meno marcato. Anche per ciò che riguarda alcuni parametri istomorfometrici, il trattamento con OPD previene sia la riduzione del volume osseo che la riduzione del numero di trabecole in entrambi i gruppi, indipendentemente dalla supplementazione con vitamina D; l'effetto è peraltro significativamente più rilevante nei ratti che hanno ricevuto anche vitamina D (+D/OPD).

L'evidenza clinica ci suggerisce del resto che lo stato vitaminico D del paziente può condizionare la risposta al trattamento con BF in termini di incremento di BMD. Questo aspetto è stato recentemente confermato in alcuni studi condotti in donne osteopeniche in menopausa con stato vitaminico D in qualche modo insufficiente, che presentavano infatti un ridotto incremento di BMD in corso di trattamento con BF [28,29].

Ci sembra dunque importante sottolineare che la valutazione dei livelli sierici di 25(OH)D e la loro normalizzazione, quando necessaria, rappresenta uno dei prerequisiti fondamentali per ottenere la massima efficacia dal trattamento con BF; peraltro, anche in condizioni di ipovitaminosi D, si conferma l'effetto anticatabolico di tali farmaci.

Bibliografia

1. McCollum EW, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG (1922) Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem* 53:293-312
2. Rachez C, Freedman LP (2000) Mechanisms of gene regulation by vitamin D(3) receptor: a network of coactivator interactions. *Gene* 246:9-21

3. Holick MF (2006) Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 116:2062-2072
4. Whiting SJ, Calvo MS (2005) Dietary recommendations for vitamin D: a critical need for functional end points to establish an estimated average requirement. *J Nutr* 135:304-309
5. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A (2004) Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 80[Suppl. 6]:1717-1720
6. Heaney RP (2007) The case for improving vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103:635-641
7. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (1997) Dietary reference inputs for calcium, magnesium, phosphorus, vitamin D, and fluoride. National Academy Press, Washington, DC
8. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al (2005) Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16:713-716
9. 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
10. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al (2004) Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 291:1999-2006
11. Nurmi I, Kaukonen JP, Luthje P et al (2005) Half of the patients with an acute hip fracture suffer from hypovitaminosis D: a prospective study in southeastern Finland. *Osteoporos Int* 16:2018-2024
12. Isaia G, Giorgino R, Rini GB et al (2003) Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int* 14:577-582
13. Hollis BW, Wagner CL (2004) Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 80[Suppl. 6]:1752-1758
14. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R (2007) Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 85:6-18
15. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al (2006) Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 354:669-683
16. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC et al (2006) Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 84:18-28
17. 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
18. Jackson RD, LaCroix AZ, Cauley JA, McGowan J (2003) The Women's Health Initiative calcium-vitamin D trial: overview and baseline characteristics of participants. *Ann Epidemiol* 13[Suppl. 9]:98-106
19. Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al (2003) Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 290:1729-1738
20. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al (2004) Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291:1701-1712
21. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL et al (2006) Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 354:684-696; 354:1102
22. 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
23. Heaney RP, Davies KM, Chen TC et al (2003) Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 77:204-210
24. Sebaldt RJ, Shane LG, Pham B et al (2004) Longer term effectiveness outcomes of noncompliance and non-persistence with daily regimen bisphosphonate therapy in patients with osteoporosis treated in tertiary specialist care. *Osteoporos Int* 15[Suppl. 1]:107
25. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF et al (2004) The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 15:1003-1008
26. 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
27. 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
28. Koster JC, Hackeng WH, Mulder H (1996) Diminished effect of etidronate in vitamin D deficient osteopenic postmenopausal women. *Eur J Clin Pharmacol* 51:145-147
29. Yamanaka M, Ishijima M, Tokita A et al (2004) Importance of the understanding of the 25-hydroxyvitamin D status for the alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 19[Suppl. 1]:463