



1. CARENZA DI VITAMINA D E OSTEOPOROSI: EPIDEMIOLOGIA, CONSEGUENZE CLINICHE E LINEE GUIDA TERAPEUTICHE *Up-to-date 2008*

Silvano Adami, Silvia Tamanini
U.O. di Reumatologia, Università di Verona

Introduzione

La registrazione di tutti i farmaci oggi disponibili per il trattamento dell'osteoporosi è stata conseguita con la conduzione di studi clinici randomizzati e controllati che avevano come *endpoint* primario la riduzione del rischio di fratture [1]. In tutti questi studi, prerequisito per il reclutamento dei pazienti era la confermata presenza di normali livelli sierici di 25(OH)D (25-idrossivitamina D). Inoltre sia il gruppo di controllo sia quello attivo ricevevano supplementi di calcio e vitamina D (di solito 800 UI/*die*), con un assiduo monitoraggio dell'aderenza al trattamento. Questo significa che i risultati conseguiti, in termini sia di incrementi della *bone mineral density* (BMD) sia di riduzione del rischio di frattura, possono essere estensibili alla pratica clinica solo se si garantiscono le stesse condizioni, ovvero un'adeguata supplementazione di calcio e vitamina D.

In realtà, nella pratica clinica quotidiana la supplementazione con calcio e vitamina D non è perseguita con la necessaria perseveranza, specie quando i farmaci per il trattamento dell'osteoporosi sono prescritti da centri non qualificati. Il risultato è che, come vedremo, un'ampia quota di pazienti in trattamento farmacologico per l'osteoporosi presenta deficit di vitamina D. Una serie di fattori concorre a determinare questa situazione.

Osteoporosi e carenza di vitamina D

La carenza di vitamina D è estremamente frequente tra gli anziani, con percentuali varianti dal 40 al 100% [2], ed è particolarmente diffusa tra le popolazioni mediterranee, inclusa l'Italia. Uno studio italiano di alcuni anni fa ha identificato i fattori di rischio di ipovitaminosi D [3]. I più importanti sono l'età e la condizione sociale in generale, espressa da parametri come la scolarità, la massa grassa (gli obesi sono più a rischio), le ore di esposizione solare e l'abitudine di trascorrere alcuni giorni di vacanza al mare (Tabella 1).

Anche se non documentato direttamente, è ragionevole ritenere che i soggetti con osteoporosi, specie se severa, siano a maggior rischio di ipovitaminosi D rispetto alla popolazione generale di pari età. Molte osservazioni concorrono a supportare questa convinzione. L'osteoporosi severa è particolarmente frequente

Tabella 1. Fattori di rischio di ipovitaminosi D

Età	Scarsa esposizione solare
Non trascorrere vacanze al mare	Bassa scolarità
Basso reddito	Malassorbimenti intestinali
Obesità	Latitudine (>42°)

in persone residenti in case di riposo, dove è anche più elevato il rischio di deficit di vitamina D. Il rischio di ipovitaminosi D e quello di osteoporosi aumentano entrambi con l'età e i livelli di 25(OH)D sono correlati con età, massa ossea e condizioni generali di salute [3]. L'osteoporosi conclamata determina isolamento e minore propensione a uscire all'aria aperta, diventando concausa di ipovitaminosi D. Per altro verso, la carenza di vitamina D rappresenta un formidabile fattore di rischio di peggioramento dell'osteoporosi e di fratture da fragilità. L'ipovitaminosi D è responsabile non solo della comparsa di osteomalacia e osteoporosi, ma anche di una specifica miopatia prossimale (e quindi di aumentata propensione alle cadute), e si associa a una serie di condizioni morbose (quali scompenso cardiaco, artrosi, propensione a infezioni, varie neoplasie ecc.) [2]. Pertanto, lo stesso circolo vizioso descritto tra ipovitaminosi D e osteoporosi può verificarsi anche per l'elevata morbilità, causa e conseguenza dell'ipovitaminosi D.

È quindi ragionevole presupporre che i pazienti sottoposti a terapia con farmaci per l'osteoporosi siano particolarmente a rischio di ipovitaminosi D. Va anche ricordato che i soggetti che partecipano agli studi clinici non sono del tutto rappresentativi dei pazienti trattati successivamente nella pratica clinica. La partecipazione a *trial* clinici di "prevenzione" (nei quali non si cura una malattia, ma si previene uno specifico evento) è caratterizzata da un susseguirsi di impegni diagnostici e di *follow-up* che scoraggiano la partecipazione dei soggetti più anziani, con forme più severe di malattia e in generale più fragili o con più condizioni morbose concomitanti. Quindi i pazienti che partecipano agli studi clinici, rispetto a quelli trattati nella pratica clinica, sono più giovani, hanno meno patologie concomitanti e sono meno fragili. Queste ultime condizioni sono tipici fattori di rischio di ipovitaminosi D.

Tutto ciò spiega, per esempio, l'osservazione che più del 50% delle donne in trattamento negli Stati Uniti per osteoporosi post-menopausale abbia livelli inadeguati di 25(OH)D (<30 ng/ml) [4]. In generale la prevalenza di ipovitaminosi D negli Stati Uniti è inferiore a quella rilevata nel nostro Paese. In un recente studio condotto tra pazienti in trattamento con farmaci antirassorbitivi (alendronato, risedronato, raloxifene) e seguiti da centri qualificati, la prevalenza di inadeguato apporto di vitamina D era del 35% [5].

Questi dati colpiscono particolarmente perché tutte le linee guida raccomandano in maniera molto chiara di associare sempre la terapia farmacologica del-

l'osteoporosi con supplementi di calcio e vitamina D. Il problema è tuttavia reso complesso da una serie di fattori. Va subito detto che, sino a pochi anni fa, si riteneva che livelli di 25(OH)D >10 ng/ml fossero del tutto sufficienti a garantire un'adeguata mineralizzazione ossea. Solo recentemente il livello minimo di normalità per il 25(OH)D sierico è stato rivisitato (Tabella 2) [6].

Una serie di studi ha dimostrato in maniera convincente che debbono essere garantiti per tutto il periodo dell'anno livelli sierici >30 ng/ml (75 nmol/l). Al di sotto di questo valore è frequente l'osservazione di iperparatiroidismo secondario [4,7] e i valori di massa ossea, corretti per tutti i fattori confondenti oggi noti, sono proporzionalmente inferiori a quelli rilevati in soggetti con normali livelli di 25(OH)D [8]. La regressione tra livelli di 25(OH)D e livelli di PTH o massa ossea e assorbimento intestinale di calcio [8,9] è di tipo asintotico, e in entrambi i casi il punto di inflessione (o appiattimento) della curva si verifica per livelli di 25(OH)D pari a circa 30 ng/ml.

Tabella 2. Livelli sierici di vitamina D e manifestazioni cliniche

Definizione	Livelli di 25(OH)D	Manifestazioni e commenti
Carenza di vitamina D	<10 ng/ml (25 nmol/l)	Osteomalacia, miopatia prossimale
Insufficienza di vitamina D	<30 ng/ml (75 nmol/l)	Iperparatiroidismo secondario, osteoporosi, aumentata morbilità
Intossicazione da vitamina D	>150 ng/ml (375 nmol/l)	Ipercalcemia, insufficienza renale
Dose massima sempre "sicura"	2000 UI/die	Minore in pazienti con malattie granulomatose
Aumenti attesi per 100 UI/die di vitamina D	1,2 ng/ml	Aumenti maggiori in soggetti con normali livelli di 25(OH)D

Obiettivi della supplementazione con vitamina D

In questi ultimi anni si è accumulato un impressionante numero di osservazioni clinico-epidemiologiche riguardo all'impatto dell'ipovitaminosi D su incidenza, prevalenza e severità di numerose condizioni morbose (Tabella 3). Nella maggior parte dei casi la conversione di 25(OH)D a 1,25(OH)₂D avviene all'interno delle cellule *target*, con un'azione quindi di tipo autocrino (Figura 1). Questa conversione della vitamina D è substrato-dipendente e gli studi epidemiologici sembrano indicare di nuovo che il massimo effetto si ha per livelli di 25(OH)D superiori a 30 ng/ml.

Tabella 3. Condizioni morbose chiaramente associate per incidenza o severità all'ipovitaminosi D

Osteoporosi/osteomalacia	Fratture osteoporotiche
Aumentato rischio di cadute	Miopia prossimale
Insufficienza cardiaca	Malattie cardiovascolari
Ipertensione	Diabete di tipo 1 e 2
Tubercolosi	Malattie infettive intercorrenti
Neoplasie di colon, mammella e prostata	Artrosi

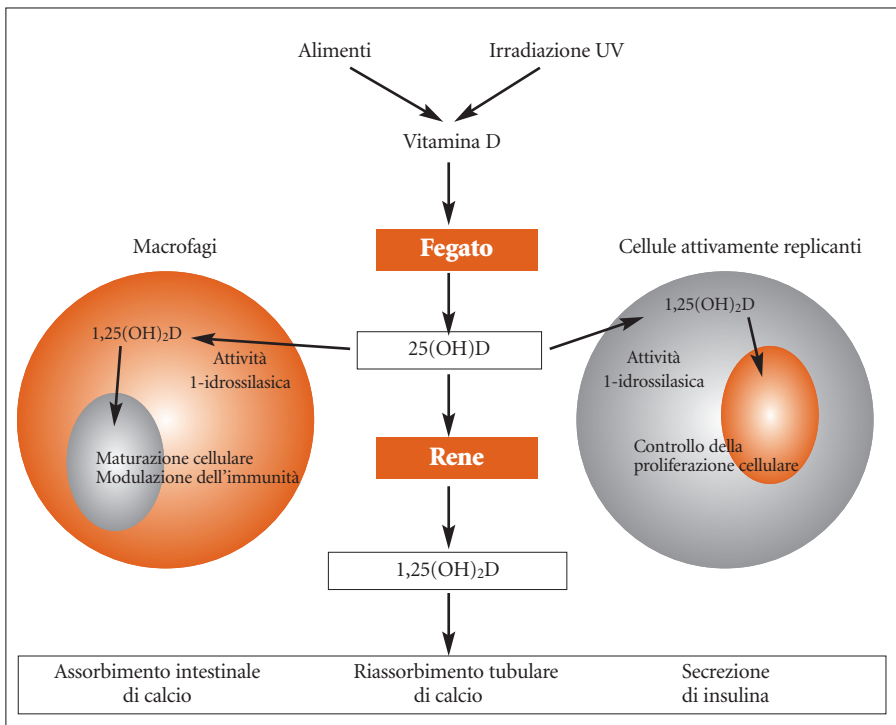


Figura 1. L'attività 1-idrossilasica presente nel rene è regolata dai livelli di PTH, calcemia e fosforemia. La produzione renale di 1,25(OH)₂D regola il metabolismo minerale e sembra avere un ruolo nella secrezione di insulina. Un'attività 1-idrossilasica è espressa anche da altre cellule come macrofagi attivati e cellule a rapida replicazione (per esempio, mucosa intestinale, cellule mammarie e prostatiche). Questa attività enzimatica è substrato-dipendente. La produzione cellulare di 1,25(OH)₂D regola in maniera autocrina o paracrina la funzionalità dei macrofagi e la replicazione cellulare. Un'inadeguata disponibilità del substrato 25(OH)D espone al rischio di malattie legate alla funzionalità del macrofago (quali la tubercolosi) e a neoplasie

Per quanto attiene il metabolismo minerale, i livelli ottimali di 25(OH)D dipendono anche dall'apporto di calcio [10]. Abbiamo recentemente dimostrato che i livelli di PTH dipendono sia dai livelli di 25(OH)D sia dall'apporto alimentare di calcio [11]; in soggetti con un apporto di calcio molto basso per intolleranza sia ai latticini sia a ogni tipo di supplemento di calcio, i livelli di PTH potevano essere riportati nella norma aumentando l'apporto di vitamina D sino a conseguire livelli superiori a 50 ng/ml.

Le implicazioni pratiche di questa osservazione, in termini di dosaggio giornaliero di vitamina D₃, sono riportate nella Tabella 4.

Tabella 4. Apporto alimentare di calcio con la dieta, livelli raccomandati di 25(OH)D e corrispondente approssimativo apporto di vitamina D₃ da raccomandare

Apporto di calcio (mg/die)	Livelli di 25(OH)D per prevenire l'ipertiroidismo	Dose giornaliera raccomandata di vitamina D ₃
>1200	15 ng/ml	400 UI/die
800-1200	30 ng/ml	800 UI/die
500-800	40 ng/ml	1000 UI/die
<500	60 ng/ml	1500 UI/die

Un ulteriore elemento di confusione è rappresentato dalla mancata distinzione tra apporto giornaliero ottimale di vitamina D e correzione di un deficit vitaminico D. Il primo serve a garantire livelli stabili di 25(OH)D e la supplementazione giornaliera corrispondente dovrebbe essere rappresentata dalla differenza tra necessità dell'organismo (vitamina D consumata giornalmente) e introito alimentare o per irradiazione solare della cute. Va da sé che per questa finalità la supplementazione più appropriata tenda a variare da un individuo all'altro e nelle diverse stagioni dell'anno. Questo tipo di approccio garantisce livelli stabili di 25(OH)D, ma non serve a ricostituire i depositi di vitamina D nel tessuto adiposo. A questo scopo servono dosi iniziali di vitamina D molto più elevate, cui farà seguito una supplementazione atta a garantire la persistenza dei livelli di 25(OH)D raggiunti (Figura 2).

Nella pratica clinica quotidiana un ulteriore problema è rappresentato dalla modalità con la quale viene gestito il rischio di ipovitaminosi D. Nella maggior parte dei pazienti trattati, sia nei *trial* sia nella pratica clinica, vengono raccomandati prodotti che combinano di solito 500 mg di calcio a 400 UI di vitamina D. Per garantire un apporto di vitamina D adeguato (circa 800 UI nella maggior parte dei casi), è necessario quindi raccomandare almeno 2 compresse al dì di queste formulazioni. È esperienza comune che una simile dose è tollerata solo da una modesta minoranza di pazienti, ed è stato dimostrato che un'adeguata aderenza a questi schemi posologici non supera il 50% (Figura 3) [12]. In pratica, il

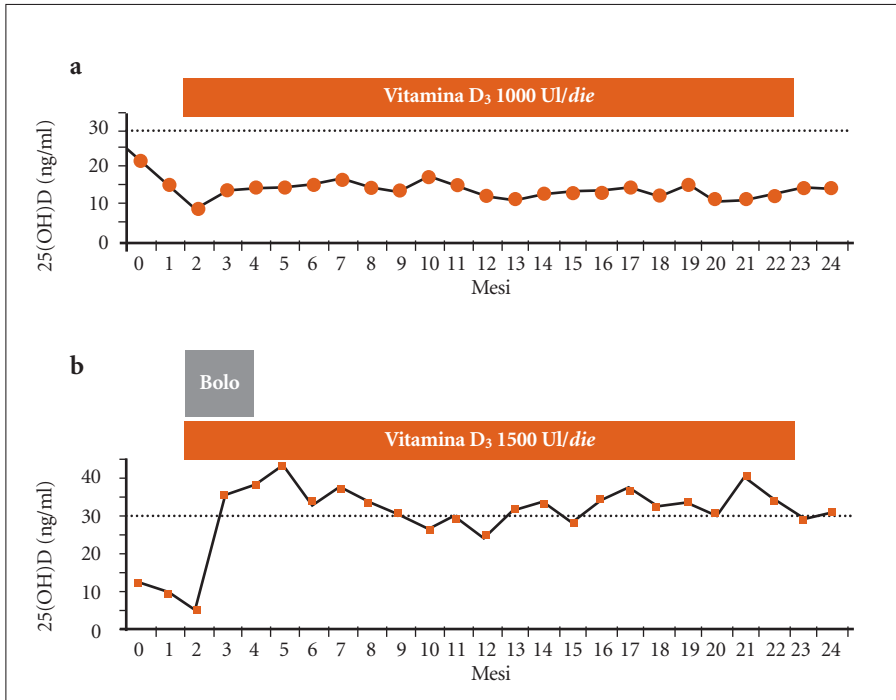


Figura 2. **a** In presenza di deficit di vitamina D la somministrazione di un apporto di vitamina pari al fabbisogno giornaliero (nel caso specifico 1000 UI), previene un ulteriore abbassamento dei livelli di 25(OH)D, ma non consente un aumento su valori desiderabili. **b** In caso di grave ipovitaminosi D, e quindi di depauperamento dei depositi di vitamina D nel tessuto adiposo, un bolo consistente in vitamina D₃ consente il ripristino dei depositi. La dose di mantenimento, pari al fabbisogno giornaliero (in questo caso 1500 UI/die), consentirà di mantenere i livelli di 25(OH)D entro valori ottimali

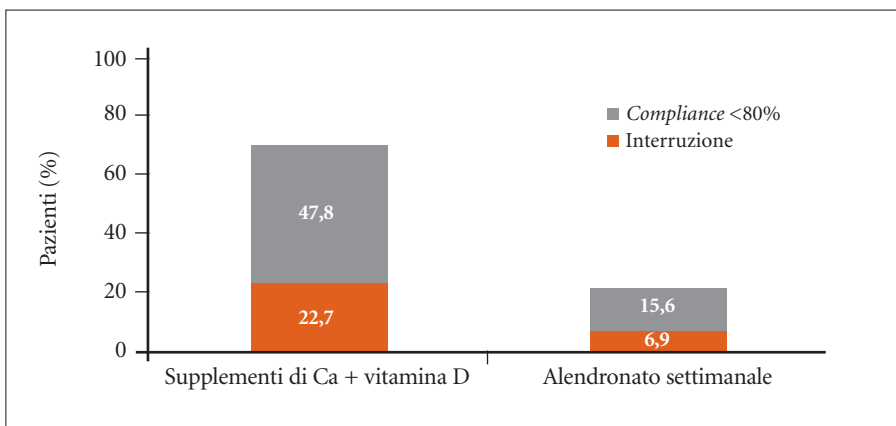


Figura 3. L'aderenza (somma di *compliance* e persistenza in trattamento) è particolarmente bassa per i supplementi orali di calcio, addizionati o meno con vitamina D, in confronto, per esempio, a quanto si osserva con alendronato in somministrazione settimanale. In molti casi è errato ritenere che questo tipo di supplementazione possa essere efficace per prevenire la carenza di vitamina D. (Mod. da [12])

risultato dell'adozione di questa modalità di supplementazione è che, a causa dell'intolleranza ai sali di calcio, i pazienti hanno un apporto inadeguato sia di calcio sia di vitamina D.

Un ulteriore problema clinico di difficile gestione è rappresentato da quei pochi pazienti che sono intolleranti sia a ogni tipo di prodotto lattiero-caseario sia a ogni tipo di supplementazione con sali di calcio. In questi casi, abbiamo dimostrato che la somministrazione di dosi più elevate di vitamina D può rappresentare una parziale soluzione (Tabella 4).

Trattamento dell'osteoporosi: conseguenza dell'ipovitaminosi D

L'impatto del deficit vitaminico D sulla risposta terapeutica ai farmaci per l'osteoporosi è stato poco studiato non essendo concepibili, per ovvie ragioni etiche, studi prospettici. Le uniche informazioni disponibili derivano quindi da studi retrospettivi.

In qualche studio l'impatto della carenza di vitamina D sulla risposta terapeutica a farmaci specifici per il trattamento dell'osteoporosi (prevalentemente gli antiassorbitivi) è stata sottostimata. Per esempio, in una recente analisi *post-hoc* dello studio MORE, si è concluso che l'insufficienza di vitamina D non influenza la risposta densitometrica al raloxifene [13]. Le variazioni della BMD osservate a seguito della terapia sono state analizzate in relazione ai livelli di 25(OH)D misurati al momento della randomizzazione. Gli aumenti densitometrici osservati in corso di terapia con raloxifene erano tendenzialmente maggiori nei pazienti con livelli basali più bassi di 25(OH)D.

L'interpretazione più ovvia di questa osservazione è esattamente l'opposto di quanto affermato persino nel titolo del lavoro scientifico. Va ricordato che tutti i pazienti partecipanti allo studio MORE hanno ricevuto generosi supplementi di calcio e vitamina D per tutto il periodo del *trial*. È assai logico presumere che quanto osservato rifletta semplicemente il fatto che i pazienti con ipovitaminosi D, come è ben noto, esibiscono eccellenti risposte densitometriche alla terapia con vitamina D.

In uno studio più recente sull'incidenza di scarsa risposta clinica alla terapia con antiassorbitivi (alendronato, risedronato e raloxifene; studio ICARO), l'inadeguata supplementazione con calcio e vitamina D si è associata al raddoppio del rischio di frattura in corso di trattamento [14].

L'unico studio osservazionale retrospettivo avente come obiettivo primario la valutazione dell'impatto dell'ipovitaminosi D sulla risposta clinica agli antiassorbitivi è stato condotto di recente in Italia. I pazienti con ipovitaminosi D non traevano alcun beneficio densitometrico dal trattamento, contro l'atteso incremento del 2-3% mostrato dai pazienti con normali livelli di vitamina D. Inoltre l'incidenza di fratture in corso di terapia con antiassorbitivi era doppia tra i pazienti con ipovitaminosi D rispetto ai pazienti con normali livelli di 25(OH)D. Questo studio dimostra che la presenza di una anche modesta carenza di vitamina D vanifica completamente l'effetto della terapia farmacologica dell'osteoporosi.

Conclusioni

1. La carenza di vitamina D è estremamente diffusa negli anziani, e in particolare nei pazienti con osteoporosi.
2. L'ipovitaminosi D si associa a un aumento molto rilevante del rischio di osteoporosi e di cadute.
3. La supplementazione con formulazioni che combinano calcio e vitamina D è scarsamente tollerata. L'effettiva assunzione di questi prodotti va sempre accuratamente verificata.
4. La supplementazione con vitamina D va personalizzata in relazione al rischio di ipovitaminosi D e all'apporto alimentare di calcio.
5. In presenza di una carenza di vitamina D (deplezione dei depositi di vitamina) la dose personalizzata di mantenimento va sempre preceduta dalla ricostituzione dei depositi con boli di vitamina D.

Bibliografia

1. Sambrook P, Cooper C (2006) Osteoporosis. *Lancet* 367:2010-2018
2. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266-281
3. 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
4. Holick MF, Siris ES, Binkley N et al (2005) Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3215-3224
5. Adami S, Giannini S, Bianchi G et al (2008) Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* Jun 13 [Epub ahead of print]
6. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al (2005) Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16:713-716
7. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI et al (1998) Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 338:777-783
8. 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
9. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A (2003) Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 22:142-146
10. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS et al (2005) Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA*. 294:2336-2341
11. Adami S, Viapiana O, Gatti D et al (2008) Relationship between serum parathyroid hormone, vitamin D sufficiency, age, and calcium intake. *Bone* 42:267-270
12. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O et al; Treatment of Osteoporosis in clinical Practice (TOP) Study Group (2006) Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 17:914-921
13. Antonucci DM, Vittinghoff E, Blackwell T et al (2005) Vitamin D insufficiency does not affect bone mineral density response to raloxifene. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4566-4572
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