

3. BISFOSFONATI E PTH *Up-to-date 2008*

**Claudia Battista, Raffaella Viti, *Vincenzo Carnevale,
Iacopo Chiodini, Alfredo Scillitani

*U. O. di Endocrinologia, *U.O. di Medicina Interna, Ospedale “Casa Sollievo della Sofferenza”, IRCCS, San Giovanni Rotondo (FG);*

***Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Fondazione Policlinico IRCCS, Università di Milano*

Introduzione

Studi epidemiologici e clinici hanno evidenziato che l'ipovitaminosi D è prevalente soprattutto nella popolazione anziana [1-2] e che l'iperparatiroidismo secondario, conseguente ai bassi livelli sierici di 25(OH)D (25-idrossivitamina D) [3], può svolgere un ruolo chiave nei pazienti anziani sia nella patogenesi della riduzione della massa ossea età-correlata sia nell'aumento del rischio di frattura [4].

La vitamina D contribuisce all'omeostasi del calcio incrementandone l'assorbimento intestinale. Un bilancio sierico negativo di calcio, conseguente all'ipovitaminosi D, stimola la secrezione di paratormone (PTH) e l'iperparatiroidismo secondario compensatorio. Quest'ultimo favorisce la normalizzazione dei livelli sierici di calcio e induce l'aumento del *turnover* e del riassorbimento osseo e, nel tempo, l'aumento del rischio di osteoporosi e di fratture [4-7].

A fronte di questi effetti non esiste ancora un consenso su quale sia il livello sierico di 25(OH)D che indichi la concentrazione ottimale capace di determinare la soppressione massimale di PTH [8] e l'insufficienza, cioè il valore limite di 25(OH)D sotto il quale i livelli di PTH iniziano ad aumentare [9].

In Europa il limite più frequentemente utilizzato per definire l'insufficienza è 30 nmol/l [1,10]. Tuttavia concentrazioni di 80 nmol/l vengono anche considerate come limite inferiore dell'intervallo ottimale [11-13] che garantisce il migliore assorbimento intestinale di calcio [12] e che previene le fratture non vertebrali [14] e le cadute [15].

In relazione ai livelli sierici di 25(OH)D ritenuti necessari per garantire la maggior parte dei benefici scheletrici e non, è stato riesaminato anche l'*intake* giornaliero di vitamina D considerato ottimale ed è stata definita la necessità di innalzare il dosaggio a 800 UI/*die* [12,13,16] e oltre, in particolari condizioni come per esempio durante l'allattamento [17].

Oltre ai noti effetti, scheletrici e non, dell'ipovitaminosi D, un aspetto meno indagato ma altrettanto importante è l'interferenza che lo stato di insufficienza di vitamina D nei pazienti osteoporotici e la sua mancata correzione possono avere sull'effetto anticatabolico dei bisfosfonati, e conseguentemente sulla massa ossea e sul rischio di fratture come è stato riscontrato sia in modelli animali [18] sia nell'uomo [19-21].

L'aspetto interessante dei due articoli che andremo ad analizzare [22,23] è rappresentato dal fatto che entrambi hanno valutato l'effetto dello stato vitaminico D sulla risposta della BMD alla terapia con bisfosfonati in pazienti osteoporotiche.

Rassegna bibliografica

■ **L'effetto dei livelli sierici di vitamina D sulle variazioni della densità minerale ossea durante il trattamento a lungo termine con bisfosfonati e dopo la sua sospensione in donne osteoporotiche in post-menopausa**

In questo studio [22] è stata valutata l'associazione tra il valore ottimale di 25(OH)D e PTH e la risposta della BMD della colonna e del femore durante la terapia con bisfosfonati in 112 donne osteoporotiche in post-menopausa. La BMD di colonna e femore è stata misurata al basale e dopo un periodo medio di *follow-up* di 3,8 anni.

Le pazienti sono state divise in 2 gruppi sulla base di livelli di PTH > 0 o < 41 ng/l. Tale *cut-off* è stato derivato dai livelli medi di PTH del gruppo che aveva valori ottimali di vitamina D (70 nmol/l).

Per ciò che riguarda la colonna, i risultati hanno mostrato un aumento della BMD rispetto al basale in entrambi i gruppi, mentre le variazioni, in termini sia percentuali sia assoluti, non sono risultate differenti tra i 2 gruppi. Al contrario, a livello femorale, nel gruppo con concentrazioni di PTH < 41 ng/l e 25(OH)D > 70 nmol/l è stato osservato un incremento della BMD rispetto al basale e rispetto al gruppo con valori più alti di PTH (Figure 1 e 2). Nel gruppo di pazienti con valori di PTH > 41 ng/l e 25(OH)D < 70 nmol/l è stata riscontrata una riduzione della BMD del femore rispetto al basale e rispetto al gruppo con PTH aumentato. Relativamente ai valori di CTX non è stata osservata alcuna differenza tra i 2 gruppi.

Nello stesso studio gli Autori osservano, in un sottogruppo di pazienti (35 donne) che continuava la supplementazione con calcio e vitamina D, la persistenza degli effetti dei bisfosfonati sulla BMD della colonna e del femore dopo 12-18 mesi di sospensione della terapia (effettuata per più di 5 anni), confermando dati riscontrati in più ampi *trial* clinici. Infatti, dopo sospensione dei bisfosfonati non è stato rilevato alcun significativo cambiamento della BMD.

Commento

Il dato interessante di questo studio è l'evidenza che lo stato di ipovitaminosi D può condizionare la risposta della BMD alla terapia con bisfosfonati.

Infatti, mentre sono disponibili numerosi *trial* che hanno dimostrato l'associazione tra ipovitaminosi D e rischio di osteoporosi e di frattura, esistono pochi studi riguardanti gli effetti della carenza vitaminica sulla risposta scheletrica alla terapia con bisfosfonati [19-21].

Anche in riferimento all'iperparatiroidismo secondario, che notoriamente è

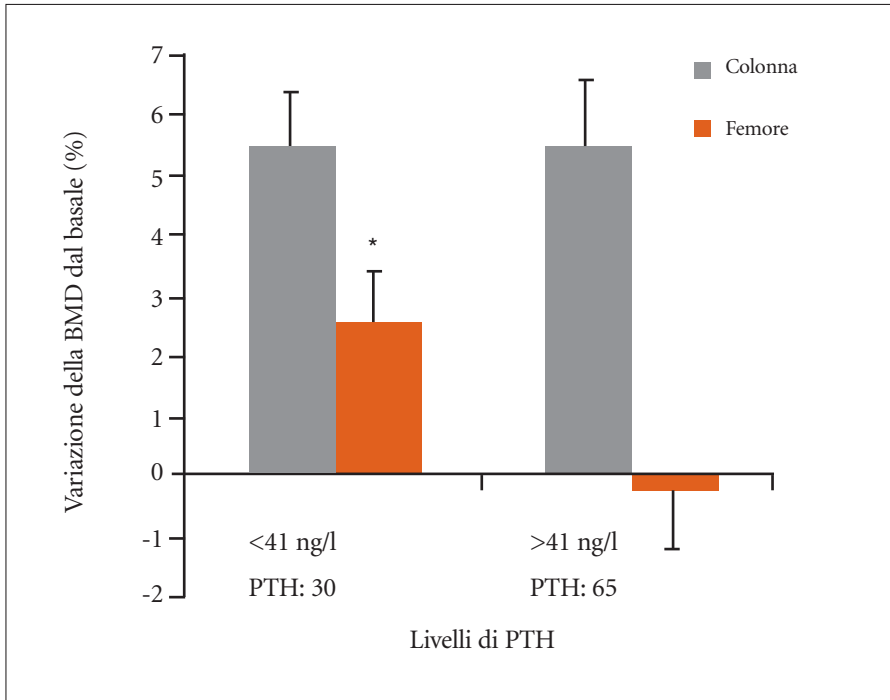


Figura 1. Variazione percentuale della BMD della colonna e del femore rispetto al basale durante trattamento con bisfosfonati nella popolazione in studio, divisa in 2 gruppi sulla base dei valori di PTH (*cut-off* di 41 ng/l). È stata osservata una significativa differenza tra i 2 gruppi nella variazione percentuale della BMD del femore. I valori sono espressi come media; * $p < 0,05$ [22]

associato a un aumentato rischio di osteoporosi e fratture [4-7], attualmente non esiste ancora un consenso unanime sul livello sierico di 25(OH)D considerato ottimale, capace cioè di determinare la soppressione massimale di PTH [8], né sul valore limite di 25(OH)D sotto il quale i livelli di PTH iniziano ad aumentare [9]. Lo studio di Deane e coll. è il primo che valuta il valore di 25(OH)D e PTH associato alla risposta della BMD alla terapia con bisfosfonati. Tuttavia un limite dello studio che deriva dal disegno osservazionale, riconosciuto dagli stessi Autori, è l'assenza di valori di PTH e 25(OH)D durante il *follow-up*.

Un altro dato interessante da sottolineare è che l'effetto anticatabolico dei bisfosfonati non è completamente annullato dall'ipovitaminosi D a livello della BMD della colonna (valori basali *vs follow-up*), a differenza della BMD femorale dove i livelli di PTH e 25(OH)D condizionano l'effetto dei bisfosfonati. Questo dato potrebbe essere spiegato dalla maggiore perdita di osso corticale che è comunemente associata ad alti livelli di PTH.

A fronte dei dati positivi e dei limiti dello studio, tuttavia, le ridotte dimensioni del campione richiedono la verifica di questi risultati preliminari su una popolazione più ampia.

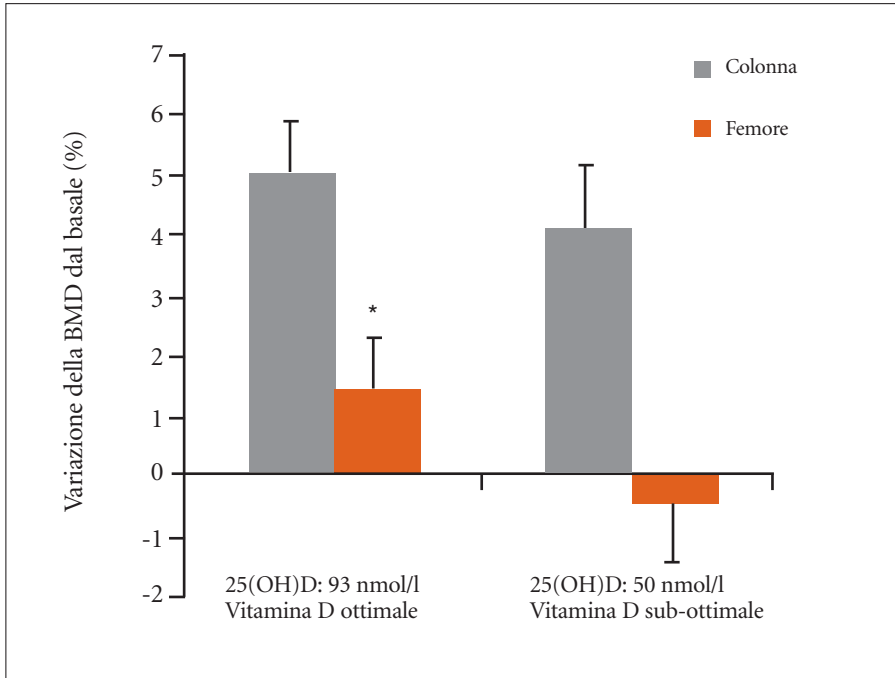


Figura 2. Variazione percentuale della BMD della colonna e del femore rispetto al basale durante trattamento con bisfosfonati nella popolazione in studio, divisa in 2 gruppi sulla base della concentrazione di 25(OH)D (*cut-off* di 70 nmol/l). La variazione percentuale della BMD del femore è risultata inferiore nel gruppo con vitamina D sub-ottimale. I valori sono espressi come media; * $p < 0,08$ [22]

■ L'iperparatiroidismo secondario all'ipovitaminosi D modifica la risposta della densità minerale ossea ad alendronato in donne anziane con osteoporosi: *trial* randomizzato e controllato

In questo studio [23] gli Autori valutano l'effetto dei livelli di PTH sulle variazioni della BMD, misurata a livello della colonna e del femore, durante 12 mesi di trattamento con bisfosfonati in un gruppo di donne (91, età media 70 anni) osteoporotiche con iperparatiroidismo secondario a deficit di vitamina D. Le pazienti sono state randomizzate in 2 gruppi: solo alendronato oppure alendronato+calcitriolo (0,5 $\mu\text{g}/\text{die}$).

Dopo 1 anno, in entrambi i gruppi era evidente un aumento della BMD rispetto al basale, in qualsiasi distretto esaminato (Figura 3a). Il gruppo in terapia combinata mostrava un incremento significativamente maggiore della BMD della colonna rispetto al gruppo in terapia con solo bisfosfonato. Suddividendo le pazienti in relazione ai valori di PTH (normali *vs* elevati), indipendentemente dal gruppo di trattamento, la BMD della colonna dei 49 soggetti con normali valori di PTH era più alta di quella dei 42 soggetti con persistenti elevati livelli di

PTH (Figura 3b). Le variazioni della BMD femorale mostravano un *trend* simile a quelle della colonna, ma statisticamente non significativo. Inoltre la variazione percentuale della BMD della colonna è risultata correlata negativamente con il livello di PTH al *follow-up* e positivamente con la variazione dei valori assoluti di PTH (Figura 4).

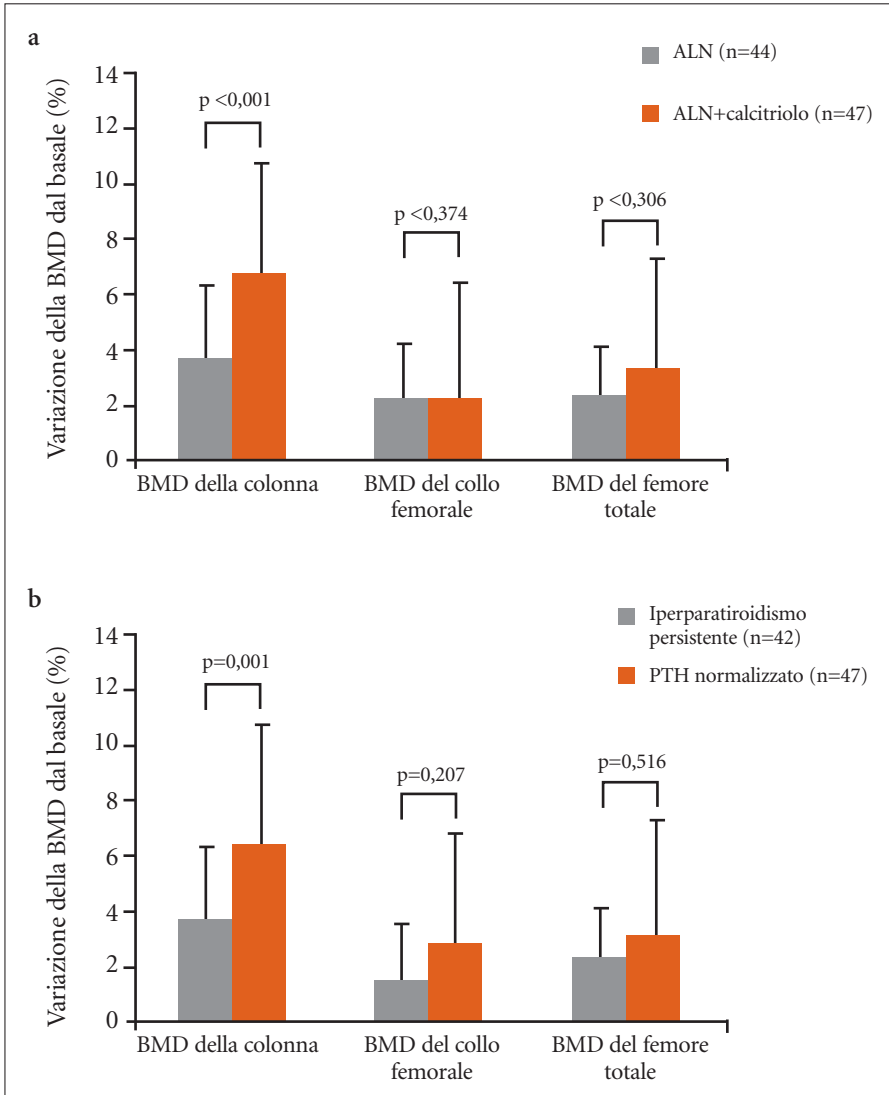


Figura 3. a Variazione percentuale (media \pm DS) della BMD della colonna e del femore dal basale a 12 mesi in pazienti in trattamento con alendronato da solo (ALN) o con ALN pi \dot{u} calcitriolo. b Variazione percentuale (media \pm DS) della BMD della colonna e del femore dal basale a 12 mesi in pazienti con livelli di PTH normalizzato dopo 1 anno e in pazienti con persistente iperparatiroidismo secondario [23]

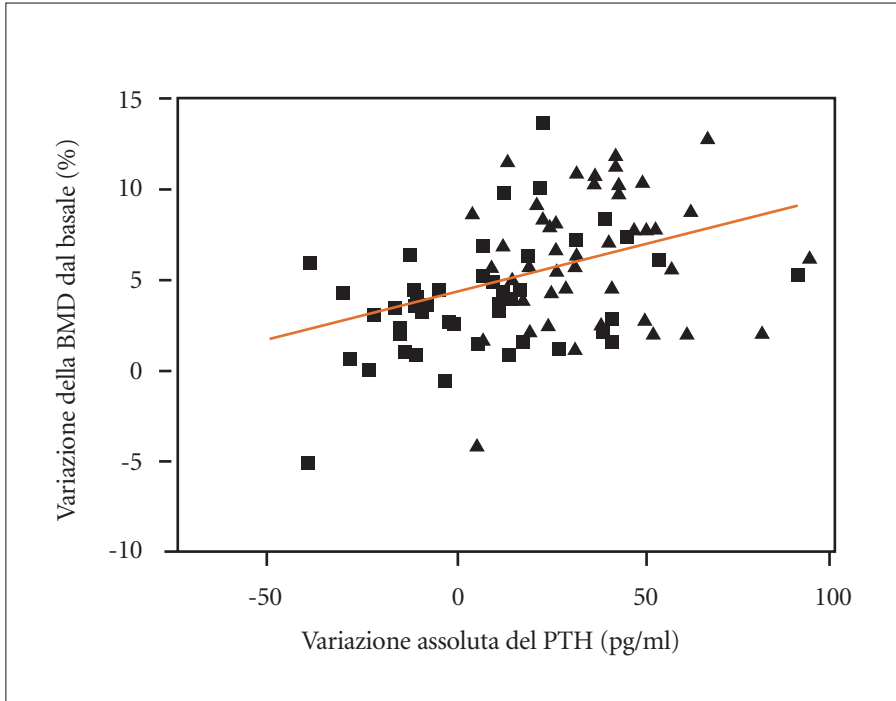


Figura 4. Relazione tra la variazione percentuale della BMD della colonna rispetto al basale e la variazione assoluta del PTH (valore basale-valore dopo 1 anno) nel gruppo alendronato (quadrati) e in quello alendronato+calcitriolo (triangoli) ($p=0,295$; $p=0,005$) [23]

Commento

I dati dello studio di Barone e coll. confermano la necessità di correggere l'ipovitaminosi D anche per migliorare la risposta della BMD alla terapia con bisfosfonati. Inoltre indicano che gli aumentati livelli di PTH secondari all'ipovitaminosi D non solo svolgono un ruolo chiave nella patogenesi dell'osteoporosi [4], ma condizionano anche le variazioni della BMD in risposta alla terapia con bisfosfonati. Infatti un'ipotesi degli Autori è che proprio l'iperparatiroidismo secondario potrebbe essere una delle cause della mancata risposta ai bisfosfonati nei *non-responder*. Per questa ragione gli Autori suggeriscono di valutare anche i valori di PTH nelle donne con osteoporosi in trattamento.

I limiti dello studio, come gli stessi Autori sottolineano, sono rappresentati principalmente dalle ridotte dimensioni del campione, dalla brevità del *follow-up* e dall'assenza di dati sugli indici del *turnover* scheletrico, che meglio avrebbero potuto evidenziare la correlazione tra livelli di PTH e variazioni della BMD.

Il messaggio fondamentale che si evince dai risultati di questo studio è che, nonostante l'ipovitaminosi D non annulli completamente l'effetto anticatabolico dei bisfosfonati, è prioritario normalizzare i livelli di 25(OH)D e PTH per ottenere la risposta massimale della BMD ai bisfosfonati.

Bibliografia

1. van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H et al (1995) Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 346:207-210
2. Peacock M, Liu G, Carey M et al (2000) Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3011-301
3. Lips P (2007) Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)2D measurements. *J Bone Miner Res* 22:1668-1671
4. Lips P (2001) Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 22:477-501
5. Sahota O, Masud T, San P, Hosking DJ (1999) Vitamin D insufficiency increases bone turnover markers and enhances bone loss at the hip in patients with established vertebral osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 51:217-221
6. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD et al (1995) Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1052-1058
7. Scharla SH, Scheidt-Nave C, Leidig G et al (1996) Lower serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased bone resorption markers and lower bone density at the proximal femur in normal females: a population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104:289-292
8. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF (1998) Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 351:805-806
9. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M et al (1997) Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 7:439-443
10. Ooms ME, Lips P, Roos JC et al (1995) Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 10:1177-1184
11. Whiting SJ, Calvo MS (2005) Dietary recommendations to meet both endocrine and autocrine needs of Vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 97:7-12
12. Heany RP (2007) The case for improving vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103:635-641
13. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al (2005) Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16:713-716
14. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al (2005) Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA* 293:2257-2264
15. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al (2004) Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 291:1999-2006
16. 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* 20:CD000227
17. 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[6 Suppl.]:1752-1758
18. 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
19. 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
20. 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
21. Ishijima M, Yamanaka M, Sakamoto Y et al (2005) Vitamin D insufficiency impairs the effect of alendronate for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 20[Suppl.]:296
22. Deane A, Constancio L, Fogelman I, Hampson G (2007) The impact of vitamin D status on changes in bone mineral density during treatment with bisphosphonates and after discontinuation following long-term use in post-menopausal osteoporosis. *BMC Musculoskelet Disord* 8:3
23. Barone A, Giusti A, Pioli G et al (2007) Secondary hyperparathyroidism due to hypovitaminosis D affects bone mineral density response to alendronate in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 55:752-757