

LA VITAMINA D: UN ORMONE ESSENZIALE PER LA SALUTE SCHELETRICA*

G. Mazziotti¹, G. Banfi^{2,3}, V. Camozzi⁴, F.M. Ulivieri⁵.

¹Unità di Endocrinologia, ASST Carlo Poma di Mantova; ²Laboratorio di Biochimica Sperimentale e Biologia Molecolare, I.R.C.C.S. Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano; ³Università Vita-Salute San Raffaele di Milano; ⁴Unità di Endocrinologia, Università degli Studi di Padova; ⁵Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.

*Gli autori sono stati individuati tra i membri del GIOSEG (*Glucocorticoid Induced Osteoporosis Skeletal Endocrinology Group*) dal Consiglio Direttivo che ha approvato il documento. Il documento è stato poi sottoposto all'approvazione da parte di tutti i membri del GIOSEG.

Il ruolo essenziale della vitamina D per l'osso è noto da oltre un secolo, ma l'interesse della comunità scientifica e dell'opinione pubblica nei confronti dei danni causati dal deficit di vitamina D è aumentato negli ultimi dieci anni, nei quali si è osservata una crescita progressiva della prescrizione di composti contenenti vitamina D. Si prevede che nel 2017 il mercato globale della vitamina D possa superare nel mondo il miliardo di dollari, come evidenziato dall'AIFA in un report del 12 febbraio 2014 (1). Questi numeri hanno portato la vitamina D ad essere oggi un "sorvegliato speciale", nel timore di un suo utilizzo non sempre appropriato nella popolazione generale con conseguente incremento della spesa farmaceutica pubblica (1).

Partendo dalle suddette considerazioni, il presente documento, redatto da clinici e ricercatori afferenti al GIOSEG (gruppo di studio sull'osteoporosi da glucocorticoidi e sull'endocrinologia scheletrica), valutato e revisionato secondo le indicazioni di tutti i membri del gruppo di studio cui il documento è stato sottoposto in duplice lettura, propone ai vari stakeholder della salute (enti regolatori, clinici e ricercatori) una riflessione basata sulle evidenze scientifiche riguardanti il ruolo fisiologico della vitamina D e l'importanza che rivestono l'ipovitaminosi D ed il suo trattamento nella patogenesi e nella clinica della fragilità scheletrica.

Perché c'è stato un aumento nella prescrizione di vitamina D?

Un primo fattore che ha contribuito in maniera significativa alla crescita del consumo di vitamina D è stata la maggiore attenzione della classe medica per la patologia scheletrica correlata alla carenza di vitamina D che ha condizionato una ricerca più attenta e sistematica del deficit vitaminico nella popolazione generale. A questo si aggiunge un reale aumento della prevalenza ed incidenza di ipovitaminosi D, legata innanzitutto all'invecchiamento della popolazione e alle modifiche del suo stile di vita. Sappiamo infatti che la maggior parte del fabbisogno giornaliero della vitamina D deriva dall'esposizione solare che induce a livello cutaneo la sintesi di colecalciferolo, cioè del precursore della vitamina D attiva. Il sistema enzimatico deputato a tale processo biosintetico diventa però poco efficiente con l'invecchiamento (2) spiegando quindi l'elevata frequenza di ipovitaminosi D in età geriatrica e ponendo il razionale per l'uso dei composti contenenti vitamina D nella terapia dell'ipovitaminosi D. Accanto ad una ridotta efficienza età-correlata del sistema enzimatico cutaneo deputato alla sintesi di colecalciferolo, esistono fattori di rischio modificabili quali l'obesità e terapie farmacologiche in grado di influenzare negativamente il metabolismo e l'azione periferica della vitamina D. Tra i farmaci, particolare menzione meritano i glucocorticoidi in grado di agire a vari livelli del metabolismo del calcio e della vitamina D inibendo la biosintesi di vitamina D, aumentandone anche il catabolismo e favorendo una condizione di resistenza periferica alla vitamina D attiva (3). Oggi sappiamo che l'ipovitaminosi D è frequente anche in età relativamente giovanile, a causa non solo di patologie sistemiche ma anche e soprattutto di modifiche dello stile di vita che rendono meno efficiente lo stimolo ultravioletto sulla biosintesi endogena di colecalciferolo, quali la sempre minore esposizione solare, l'uso di creme-filtri solari e l'inquinamento ambientale (4,5). D'altra parte, la dieta non consente di far fronte al deficit di produzione endogena di vitamina D, in quanto tale elemento è presente in maniera significativa solo in pochi alimenti a prevalente elevato contenuto di grassi (quali ad esempio l'olio di fegato di

merluzzo, i pesci grassi). E' interessante ricordare in questo contesto che oggi esiste il cosiddetto "paradosso scandinavo", cioè quel fenomeno epidemiologico che vede una inattesa maggiore prevalenza di ipovitaminosi D nei Paesi del bacino del Mediterraneo rispetto ai Paesi del Nord Europa, nei quali già da qualche anno è stata intrapresa una politica di integrazione degli alimenti con vitamina D, basata sulla consapevolezza dell'insufficienza dell'irraggiamento solare (6). In Italia, la pratica di questa fortificazione degli alimenti non è stata adottata, verosimilmente anche contando su una potenziale protezione fornita dalla maggiore esposizione solare, che come detto, risulta oggi purtroppo del tutto insoddisfacente al fabbisogno vitaminico D. Ecco quindi che nel nostro Paese, la maggior parte della popolazione generale presenta ipovitaminosi D (7) indipendentemente dai criteri diagnostici utilizzati (8,9). Un aspetto epidemiologico rilevante è la frequente coesistenza nella popolazione generale dell'ipovitaminosi D con l'osteoporosi, soprattutto nelle donne in post-menopausa e negli uomini in età senile, nei quali la carenza di vitamina D può rappresentare un importante fattore concausale di fragilità scheletrica e di elevato rischio di fratture.

La diagnosi di ipovitaminosi D riflette una condizione clinica o è un "artificio" di laboratorio? E quali sono le conseguenze cliniche dell'ipovitaminosi D?

La vitamina D è ormone steroideo essenziale per la salute dello scheletro, in quanto è indispensabile per l'assorbimento intestinale di calcio, il quale a sua volta influenza il grado di mineralizzazione ossea. Pertanto il deficit di vitamina D rappresenta una condizione sfavorevole per il metabolismo scheletrico, come dimostrato da modelli sperimentali e clinici di rachitismo geneticamente indotto (10). La diagnosi di ipovitaminosi D si basa sul dosaggio della 25-idrossivitamina D (25OHvitamina D), metabolita intermedio della biosintesi endogena di vitamina D attiva. La 25OHvitamina D è la forma predominante di vitamina D circolante e ha una lunga emivita (2-3 settimane), rendendola quindi affidabile come marcatore di stato vitaminico D (9). Inoltre, molto si è discusso negli ultimi anni sui valori di cut-off per definire una condizione di ipovitaminosi D.

Alcune società scientifiche ed istituzioni, quali l'Institute of Medicine (IOM) (8), riferendosi alla popolazione generale ritengono che valori di 25OHvitamina D \geq 20 ng/ml siano adeguati per la salute ossea in almeno il 97.5% dei soggetti. Altre istituzioni scientifiche, quali ad esempio l'Endocrine Society (9), l'International Osteoporosis Foundation (IOF) e la Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) (11) riferendosi in maniera più specifica a pazienti adulti ed anziani a rischio di fragilità scheletrica, indicano come valori di livelli circolanti di adeguatezza di 25OHvitamina D 30 ng/ml, identificando due gradi di severità dell'ipovitaminosi D, una definita di insufficienza (25OHvitamina D compresa tra 20 e 30 ng/ml) e l'altra di carenza (valori di 25OHvitamina D inferiori a 20 ng/ml). Le diverse definizioni hanno generato una certa confusione suscitando il sospetto, non giustificato, che vi siano dubbi sul reale significato clinico dell'ipovitaminosi D. Un concetto che bisogna rimarcare in tale discussione è che la definizione dei diversi cut-off, sebbene apparentemente arbitraria, si è basata su una attenta e critica revisione di studi epidemiologici, clinici e sperimentali che hanno valutato diversi *end-point* legati alla salute scheletrica in relazione ai valori di vitamina D (12). Si può, quindi, discutere se valori di 25OHvitamina D tra 20 e 30 ng/ml possano sempre riflettere una condizione patologica o meno (13), ma quello che è certo è che valori di 25OHvitamina D inferiori a 20 ng/ml, molto frequenti nella popolazione generale in particolare in quella anziana, riflettono una condizione sfavorevole per la salute scheletrica, legata ad un ridotto assorbimento intestinale di calcio e quindi ad una ridotta mineralizzazione ossea con osteomalacia ed aumentato rischio di fratture (14). La fragilità scheletrica in questi casi può essere ulteriormente peggiorata dalla frequente, anche se non costante, presenza di elevati livelli circolanti di paratormone, ormone responsabile dell'aumento del turnover osseo con conseguente eccessivo riassorbimento scheletrico. Tutto questo è particolarmente rilevante nei pazienti affetti da osteoporosi con coesistente ipovitaminosi D, nei quali la condizione di fragilità scheletrica risulta essere determinata sia da un alterato rimodellamento scheletrico legato alla malattia osteoporotica e all'eventuale

iperparatiroidismo secondario, sia da un difetto di mineralizzazione ossea secondario all'assenza di vitamina D e, quindi, di calcio (15), andando quindi a realizzare una condizione patologica di "osteoporo-malacia". Ecco perchè la correzione dell'ipovitaminosi D risulta determinante e importante anche nel favorire l'efficacia della terapia anti-riassorbitiva nei pazienti affetti da osteoporosi (16). E' stato infatti documentato che la persistenza di uno stato carenziale di vitamina D possa vanificare parte dell'effetto antifratturativo dei farmaci per l'osteoporosi, come ben evidenziato dalla nota AIFA 79 che regola la rimborsabilità dei farmaci anti-osteoporotici.

Il trattamento dell'ipovitaminosi D è efficace? Quali sono le dosi e le modalità di somministrazione più appropriate?

Le linee guida raccomandano l'utilizzo preferenziale del colecalciferolo per il trattamento dell'ipovitaminosi D (9,11). In casi particolari, come nelle condizioni caratterizzate da alterato metabolismo epatico e renale della vitamina D, la terapia dell'ipovitaminosi D può avvalersi dell'utilizzo del calcifediolo (25OHvitamina D), 1-alfacalcifediolo (1OH-vitamina D) o del calcitriolo [1,25(OH₂)vitamina D] (9,11). Nonostante la semplicità concettuale dell'affermazione che l'ipovitaminosi D è una condizione caratterizzata da aumentata fragilità scheletrica, negli ultimi anni si è discusso molto sulla efficacia terapeutica della terapia sostitutiva dell'ipovitaminosi D. Esiste una certa variabilità dei risultati negli studi di intervento, legata verosimilmente ad una eterogeneità delle popolazioni studiate in relazione a fattori clinici che possono influenzare gli effetti scheletrici della vitamina D (12). Un aspetto meritevole di approfondimento e discussione è quello riguardante il fabbisogno di calcio, aumentato in condizioni di dieta ipersodica e iperproteica, come quella usualmente indicata come "*western diet*", assai frequente nel nostro continente (17). L'introito di calcio giornaliero è molto importante ai fini della efficacia terapeutica della vitamina D (18). Infatti, la vitamina D, una volta attivata, determina a livello intestinale un aumento dell'assorbimento di calcio, condizione necessaria per garantire un buon livello di

mineralizzazione ossea. Ecco, quindi, che si spiega il perché l'associazione calcio e vitamina D ha dimostrato un effetto medio di riduzione del rischio di frattura di femore del 18-21% (19), mentre la somministrazione della sola vitamina D in presenza di basso introito di calcio non presenti una analoga efficacia (20). Un'altra variabile in grado di influenzare gli effetti scheletrici della vitamina D è la posologia da utilizzare. Oggi sappiamo che dosaggi giornalieri di colecalciferolo inferiori a 800 unità internazionali sono generalmente inefficaci nella prevenzione delle fratture (21). D'altro canto, sappiamo anche che dosaggi elevati di vitamina D, quali si osservano dopo somministrazione di boli da 100.000 unità o più di colecalciferolo, possono avere effetti potenzialmente negativi sulla salute dello scheletro, favoriti dall'aumento del riassorbimento osseo e da una inibizione paradossa della mineralizzazione (22). Questi aspetti rendono talvolta complicato il trattamento della grave carenza di vitamina D (livelli di 25OHvitamina D assai inferiori a 20 ng/ml), quando dosaggi relativamente elevati sono richiesti per riportare i valori di 25OHvitamina D ai cut-off di sufficienza (11). Sulla base dei dati a disposizione il GIOSEG ritiene ragionevole considerare una diversificazione dei dosaggi di vitamina D a seconda che si debba trattare o prevenire una condizione di carenza, nel rispetto della posologia indicata nelle schede tecniche dei composti utilizzati. Una considerazione particolare merita il trattamento dell'ipovitaminosi D in gravidanza che deve tener conto da una parte della necessità di garantire un adeguato sviluppo scheletrico del feto (quindi importanza della correzione dell'ipovitaminosi D) e dall'altra di evitare un sovradosaggio farmacologico favorito dall'aumentata attivazione renale e placentare della 25OHvitamina D in 1,25OHvitamina D. Pertanto in gravidanza, la correzione dell'ipovitaminosi D va intrapresa sin dalle prime settimane di gestazione, preferendo la somministrazione di colecalciferolo ed evitando somministrazione di boli ad alto dosaggio che potrebbero causare ipercalcemia nella madre e nel feto.

E' indicato il monitoraggio della terapia?

Sulla base di quanto sopra detto, le modalità della terapia dell'ipovitaminosi D e la sua efficacia dipendono da molte variabili, tra le quali i livelli di 25OHvitamina D all'inizio della terapia e durante il trattamento. Ecco quindi che si ripropone la problematica dell'appropriatezza prescrittiva del dosaggio della vitamina D. Qualcuno ritiene che sia inutile dosare i livelli circolanti di vitamina D e che una terapia possa essere condotta empiricamente nei pazienti nei quali si sospetta con ragionevole certezza la sua carenza, come nei soggetti anziani "istituzionalizzati". Tuttavia, la conoscenza del dato di 25OH-vitamina D circolante può consentire di adeguarne il dosaggio oltre che all'inizio del trattamento anche dopo raggiungimento dei valori target. Peraltro, come per molti altri dosaggi ormonali esistono aspetti critici da un punto di vista metodologico anche per la misurazione della 25OH vitamina D legati soprattutto all'eterogeneità dei metodi di laboratorio utilizzati nella pratica clinica (23). Pertanto, per far sì che i controlli biochimici siano affidabili ed informativi da un punto di vista clinico-terapeutico, raccomandiamo che: 1) il clinico debba conoscere il metodo di analisi utilizzato e la sua specificità; 2) il monitoraggio della terapia nel singolo paziente debba basarsi su dosaggi eseguiti con lo stesso metodo, anche se in laboratori diversi. Si auspica che si possa arrivare ad una standardizzazione del(i) metodi di laboratorio per la misurazione della 25OH vitamina D attraverso la collaborazione tra clinici, biochimici e industria e ad un controllo di qualità specifico, costante e capillare. Altrettanto importante è la valutazione dell'introito di calcio, mediante questionari ad hoc e mediante l'utilizzo di marker biochimici quali la calciuria, anche se non esistono al momento degli studi farmaco economici che abbiamo valutato il costo-efficacia di tale approccio all'ipovitaminosi D.

Conclusioni

Diagnosticare e trattare adeguatamente l'ipovitaminosi D e' una buona pratica clinica in quanto vi sono evidenze convincenti che l'ipovitaminosi D e' dannosa per la salute ossea. Il colecalciferolo e' la forma di vitamina D generalmente di prima scelta e deve essere somministrato con la frequenza

ed alle dosi richieste dalla severità dell'ipovitaminosi D.

Riferimenti bibliografici

1. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/vitamina-d-secondo-dati-aifa-consumi-ascese-e-prescrizioni-poco-appropriate>.
2. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet*. 1989 Nov 4;2(8671):1104-5.
3. Mazziotti G, Formenti AM, Adler RA, Bilezikian JP, Grossman A, Sbardella E, Minisola S, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological role of GH/IGF-I and PTH/VITAMIN D axes, treatment options and guidelines. *Endocrine*. 2016 Oct 20.
4. Akkermans MD, van der Horst-Graat JM, Eussen SR, van Goudoever JB, Brus F. Iron and Vitamin D Deficiency in Healthy Young Children in Western Europe Despite Current Nutritional Recommendations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Apr;62(4):635-42.
5. Fuleihan Gel-H, Bouillon R, Clarke B, Chakhtoura M, Cooper C, McClung M, Singh RJ. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. *J Bone Miner Res*. 2015 Jul;30(7):1119-33.
6. Hirvonen T, Sinkko H, Valsta L, Hannila ML, Pietinen P. Development of a model for optimal food fortification: vitamin D among adults in Finland. *Eur J Nutr*. 2007 Aug;46(5):264-70
7. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int*. 2003 Jul;14(7):577-82.
8. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):53-8.

9. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society.. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30.
10. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008 Oct;29(6):726-76.
11. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, Scillitani A, Giusti A, Rossini M, Gatti D, Nuti R, Minisola S; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). [Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS)]. *Reumatismo.* 2011 Nov 9;63(3):129-47.
12. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, Lips P. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Aug;98(8):E1283-304.
13. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Manson JE, Mayne ST, Ross AC, Shapses SA, Taylor CL. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1146-52.
14. Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CW, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1244-50.
15. Mazziotti G, Bilezikian J, Canalis E, Cocchi D, Giustina A. New understanding and treatments for osteoporosis. *Endocrine.* 2012 Feb;41(1):58-69.

16. Barone A, Giusti A, Pioli G, Girasole G, Razzano M, Pizzonia M, Palummeri E, Bianchi G. 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.* 2007 May;55(5):752-7.
17. Nicoll R, McLaren Howard J. The acid-ash hypothesis revisited: a reassessment of the impact of dietary acidity on bone. *J Bone Miner Metab.* 2014 Sep;32(5):469-75.
18. Eisman JA, Bouillon R. Vitamin D: direct effects of vitamin D metabolites on bone: lessons from genetically modified mice. *Bonekey Rep.* 2014 Feb 5;3:499.
19. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, Liu S, Looker AC, Wallace TC, Wang DD. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016 Jan;27(1):367-76.
20. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD000227.
21. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, Wark J, Jackson RD, Cauley JA, Meyer HE, Pfeifer M, Sanders KM, Stähelin HB, Theiler R, Dawson-Hughes B. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012 Jul 5;367(1):40-9.
22. Rossini M, Adami S, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Povino MR, Gatti D. Dose-dependent short-term effects of single high doses of oral vitamin D(3) on bone turnover markers. *Calcif Tissue Int.* 2012 Dec;91(6):365-9.
23. Moon HW, Cho JH, Hur M, Song J, Oh GY, Park CM, Yun YM, Kim JQ. Comparison of four current 25-hydroxyvitamin D assays. *Clin Biochem.* 2012 Mar;45(4-5):326-30.