

BOARD EDITORIALE

Direttore

Paolo Boldrini (Treviso) - pboldrini@ulss.tv.it

Direttori Associati

Marco Monticone (Lissone) - marco.monticone@fsm.it

Claudia Celletti (Roma) - c_celletti@libero.it

Giordano Gatta (Ravenna) - giordanogatta@alice.it

ORGANISMI SOCIETARI NAZIONALI (2011-2014)

SIMFER

(Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa)

Presidente: VINCENZO MARIA SARACENI

Segretario Generale: DOMENICO ULIANO

Past President: DAVID ANTONIO FLETZER

Tesoriere: LORENZO AGOSTINI

Vice-Presidenti

MAURIZIO IOCCO - Vicepresidente vicario

e con delega alla ricerca scientifica ed ai rapporti con l'Università

RAOUL SAGGINI - Delega alla formazione

GERMANO PESTELLI - Delega alle attività Internazionali e cooperazione

BIAGIO PAPOTTO - Delega ai rapporti con le Associazioni mediche e professionali

SANDO BUOSO - Delega alla attività congressuale

GIAMPAOLO DE SENA - Delega ai rapporti con le Associazioni

GIANCARLO ROVERE - Delega per l'aggiornamento professionale

FRANCESCO ZARO - Delega alla programmazione sanitaria ed ai problemi dei giovani medici

Revisori dei Conti

GIOVANNI ANTONIO CHECCHIA

MAURIZIO MASSUCCI

DONATELLA BONAIUTI

SIMMFIR

(Sindacato Italiano dei Medici di Medicina Fisica e Riabilitativa)

Segretario Nazionale

MASSIMO DE MARCHI

Vice segretari nazionali

GIOVANNA BERETTA

ALESSANDRO BOCCIGNONE

SALVATORE CALVARUSO

FABIO DE SANTIS

SILVANO LA BRUNA

ORIANO MERCANTE

FABIO PESSINA

MAURIZIO RANIERI

Revisori dei conti

EMANUELA FACCHI

MASSIMO GROPPI

ANTONIO PANUCCIO

Sede della Segreteria Nazionale SIMFER

Via G. Carducci, 2 - 00187 Roma

Email Presidenza: presidente.simfer@gmail.com

Email Segreteria Nazionale: segreteria.simfer@medik.net

Siti Web

SIMFER: www.simfer.it

SIMMFIR: www.simmfir.it

Indice

Position Paper della SIMFER su: Vitamina D ed approccio riabilitativo

- III** PRESENTAZIONE
V.M. Saraceni, R. Gimigliano, P. Boldrini
- 1** INTRODUZIONE
G. Iolascon
- 3** METODOLOGIA DI LAVORO
G. Iolascon
- 5** *CAPITOLO 1. GENERALITÀ SULL'AZIONE DELLA VITAMINA D*
G. Iolascon, F. Gimigliano, L. Frizzi, M. Bianco
- 13** *CAPITOLO 2. VITAMINA D E PREVENZIONE FRATTURE DA FRAGILITÀ*
M.G. Benedetti, G. Letizia Mauro
- 17** *CAPITOLO 3. VITAMINA D ED OSTEOARTROSI*
M.G. Benedetti, G. Letizia Mauro
- 21** *CAPITOLO 4. VITAMINA D ED ATTIVITÀ MUSCOLARE*
G. Iolascon, A. Moretti, M.T. Giamattei
- 27** *CAPITOLO 5. VITAMINA D E PATOLOGIE NEUROLOGICHE*
C. Cisari, P. Fiore, M. Invernizzi
- 31** *CAPITOLO 6. VITAMINA D E MALATTIE REUMATICHE*
G. Arioli
- 35** *CAPITOLO 7. VITAMINA D E CANCRO*
G. Iolascon, F. Russo, R.E. Di Rauso
- 39** *CAPITOLO 8. VITAMINA D ED ATTIVITÀ SPORTIVA*
L. Panella, F. Gervasoni, A. de Sire, I. Funaro

Direzione, redazione, ufficio grafico, ufficio pubblicità, fotocomposizione, amministrazione - Edizioni Minerva Medica - Corso Bramante 83-85 - 10126 Torino - Tel. (011) 67.82.82 - Fax (011) 67.45.02 - E-mail: minervamedica@minervamedica.it - Web Site: www.minervamedica.it
Stampa - Edizioni Minerva Medica - Tipografia di Saluzzo - Corso IV Novembre 29-31 - 12037 Saluzzo (CN) - Tel. (0175) 249405 - Fax (0175) 249407
Abbonamento annuo:

Italia - Individuale: Online 90,00 € - Cartaceo 95,00 € - Cartaceo+Online 100,00 €; *Istituzionale:* Cartaceo 130,00 € - Online (Small 252,00 € - Medium 282,00 € - Large 324,00 € - Extra Large 340,00 €), Cartaceo+Online (Small 260,00 € - Medium 295,00 € - Large 340,00 € - Extra Large 355,00 €). Il fascicolo cartaceo 35,00. *Unione Europea - Individuale:* Online 150,00 € - Cartaceo 155,00 € - Cartaceo+Online 165,00 €; *Istituzionale:* Cartaceo 240,00 € - Online (Small 252,00 € - Medium 282,00 € - Large 324,00 € - Extra Large 340,00); Cartaceo+Online (Small 270,00 € - Medium 305,00 € - Large 350,00, Extra Large 365,00 €). *Paesi extraeuropei - Individuale:* Online 165,00 € - Cartaceo 175,00 € - Cartaceo+Online 185,00 €; *Istituzionale:* Cartaceo 265,00 € - Online (Small 275,00 € - Medium 305,00 € - Large 350,00 €) - Extra Large 365,00 € - Cartaceo+Online (Small 275,00 €, Medium 305,00 € - Large 350,00 € - Extra Large 365,00 €).

Gli abbonati possono utilizzare le seguenti forme di pagamento: a) conto corrente postale 00279109 intestato a Edizioni Minerva Medica, Corso Bramante 83-85, 10126 Torino; b) assegno bancario; c) carte di credito Diners Club International, Master Card, VISA, American Express.

©Edizioni Minerva Medica - Torino 2014 Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa e memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo. Registrazione Tribunale di Milano - n. 250 del 15/04/2003.

Pubblicazione periodica bimestrale - Poste Italiane Spa Sped. in A. P. - D.L. 353/2003 (Conv. in L. 27/02/2004 N° 46) art. 1, comma 1 DCB/CN.

Presentazione

La riabilitazione è essenzialmente un processo finalizzato a “guadagnare salute”, come indicato anche dal recente Piano di Indirizzo Nazionale per la Riabilitazione. Essa ha sostanzialmente 3 pilastri: la persona con disabilità e limitazione della partecipazione non più come “malato”, ma come “persona avente diritti”, l’approccio biopsicosociale e il conseguente coinvolgimento di un team interprofessionale ed interdisciplinare. Il percorso di cura della persona da riabilitare si basa sulla formulazione di un progetto riabilitativo specifico relativo alla complessità e l’unicità di quella persona con lo scopo ultimo di portarla al miglior livello possibile di salute e benessere. Si è detto salute per sottolineare quelle dimensioni positive del benessere (autostima, buone relazioni con gli altri, avere progetti per il futuro, autonomia personale) che possono essere presenti e, anzi, possono essere promossi anche nelle condizioni di malattia e di disabilità.

Tra le modalità di approccio operativo in riabilitazione vi è quello della somministrazione di sostanze farmacologiche e/o di integratori/supplementi.

Il presente lavoro prosegue l’impegno di dotare il fisiatra di punti di riferimento sicuri in materia di osteoporosi e si collega alle Raccomandazioni SIMFER- Approccio Globale Riabilitativo al paziente con Osteoporosi pubblicate come supplemento a MR ad Aprile 2013. Di sicuro, la vitamina D è un elemento essenziale per la salute ed

il benessere degli esseri viventi ed è altrettanto vero che vi è un’alta prevalenza di ipovitaminosi D o addirittura di severa carenza nei soggetti che partecipano, in regime di ricovero o ambulatoriale, a programmi riabilitativi. La carenza di vitamina D è presumibilmente alla base di malattie dell’osso (osteomalacia/osteoporosi), debolezza della muscolatura prossimale degli arti con conseguente deficit dell’equilibrio e difficoltà nei cambi posturali, alterazioni della funzione immunitaria, della pressione sanguigna e della produzione di insulina che, in diverso modo, rendono il paziente da riabilitare fragile e complesso. È richiesto quindi al fisiatra che abbia adeguate conoscenze dei meccanismi biologici alla base dell’attività del sistema vitaminico D nei diversi organi, sistemi ed apparati. Il riabilitatore, inoltre, deve essere in grado di gestire le condizioni di ipovitaminosi e le sindromi carenziali, con un corretto approccio farmacologico alle varie condizioni cliniche.

La SIMFER ha ritenuto utile fornire, attraverso queste raccomandazioni, al fisiatra gli strumenti per una corretta gestione del paziente da riabilitare anche per gli aspetti di prevenzione dell’ipovitaminosi D e della terapia delle sindromi carenziali.

V.M. SARACENI,
R. GIMIGLIANO,
P. BOLDRINI

Introduzione

G. Iolascon

Fino all'inizio del XX secolo si riteneva che una dieta ideale per la sopravvivenza, sia per gli uomini che per gli animali da allevamento, dovesse prevedere una percentuale bilanciata tra proteine, grassi, carboidrati e minerali.¹ L'analisi di alcune patologie da evidente carenza dietetica, come ad esempio il beriberi e lo scorbuto, portò ad ipotizzare che, sostanze presenti nella dieta in quantità minima e non ancora scoperte, fossero essenziali alla sopravvivenza in buona salute sia degli uomini che degli animali da allevamento.² Funk sostenne che questi micro-nutrienti fossero di natura amminica e li denominò pertanto "vital amine".³

All'inizio del 1900, il professor Babcock e la sua equipe di Chimica Agraria dell'Università del Wisconsin ebbero un sostanzioso finanziamento per fare ricerca sulla migliore dieta alla quale sottoporre le mandrie di bovini per migliorare la produzione di latte.⁴ Essi provarono che con una dieta a base di mais, avena, frumento o una loro miscela, le mucche non solo producevano poco latte, ma in alcuni casi non erano in grado di sopravvivere.

Si autorizzò, quindi, il professor Elmer McCollum dello stesso Dipartimento, ad eseguire uno studio sui topi.⁵ Questi animali furono alimentati, oltre che con il normale mangime, anche con grasso di burro e olio di fegato di merluzzo, con un netto miglioramento dello stato di salute e della loro sopravvivenza. McCollum ipotizzò, quindi, che tale aggiunta nutrizionale contenesse un fattore indispensabile per la prevenzione della xerofthalmia, una malattia degli occhi, e per migliorare di molto la crescita dei topini.

Questa scoperta indusse Osborne e Mendel, a Yale, a fare esperimenti simili, scoprendo un fattore solubile in acqua che era indispensabile alla prevenzione di una malattia neurologica simile al beriberi.⁶ McCollum propose di chiamare, sulla base del precedente lavoro di Funk, queste sostanze "vitamine": vitamina A, il fattore liposolubile, e vitamina B, il fattore idrosolubile. Poco dopo, furono fornite prove che un altro fattore solubile in acqua prevenisse lo scorbuto, ed, in ordine alfabetico, fu chiamato vitamina C.⁷

In Gran Bretagna, all'inizio del 1900 vi era un grande interesse per lo studio del rachitismo che aveva un'incidenza altissima nel Regno Unito, ed in particolare in Scozia. Sir Edward Mellanby, dopo aver conosciuto i lavori di McCollum, ipotizzò che an-

che il rachitismo potesse essere una malattia da carenza alimentare.⁸ Analizzando la dieta degli Scozzesi, principalmente a base di farina d'avena, sottopose alla stessa dieta dei cani, che svilupparono una malattia simile al rachitismo. Tale condizione morbosa poteva essere curata somministrando olio di fegato di merluzzo e Sir Mellanby concluse, quindi, che fosse possibile che la vitamina A intervenisse nella prevenzione del rachitismo.

McCollum volle verificare l'ipotesi del collega. Eliminò, all'interno dell'olio di fegato di merluzzo, la vitamina A, mediante un meccanismo fisico-chimico, e scoprì che tale preparazione non era più in grado di prevenire la xerofthalmia da carenza di vitamina A, ma conservava la capacità di curare il rachitismo.⁹ Egli concluse, quindi, che il fattore che cura il rachitismo era una nuova sostanza, che chiamò vitamina D. Negli stessi anni, il medico viennese Huldshinsky e quello inglese Chick scoprirono che i bambini affetti da rachitismo potevano essere curati esponendoli alla luce del sole d'estate o alla luce UV artificiale.^{10,11}

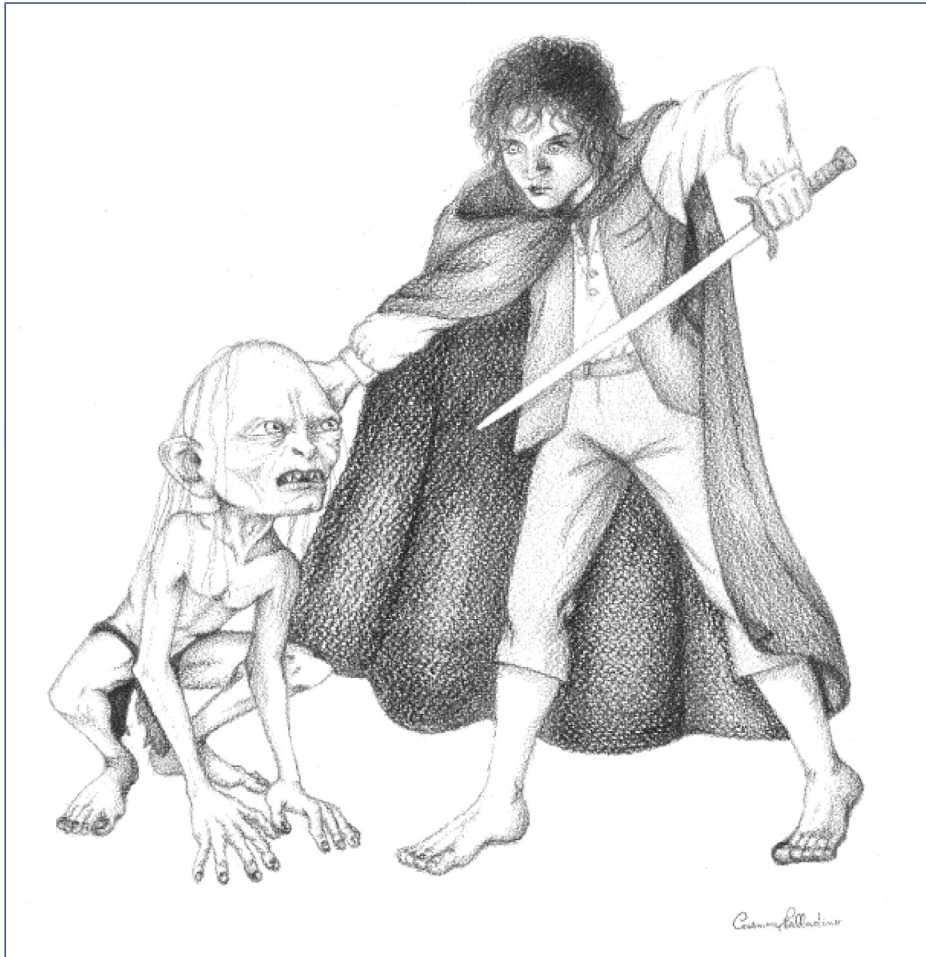
Steenbock, provò che l'irradiazione con UV di ratti rachitici o del loro cibo poteva prevenire o curare il rachitismo, ipotizzando che un lipide inattivo presente nella dieta e nella pelle potesse essere trasformato dalla luce UV in una sostanza antirachitica attiva.^{12,13}

L'identificazione effettiva della struttura della vitamina D avvenne nel 1932, quando Askew *et al.* isolarono la vitamina D2 dall'irradiazione di una miscela di ergosterolo.¹⁴ Il prodotto sperimentato in precedenza, chiamato Vitamina D1, era risultato essere un artefatto di un addotto tra vitamina D2 e lumisterolo. Nel 1935 fu isolato da Windaus¹⁵ il 7-deidrocolesterolo e la vitamina D3 fu identificata nel 1937 da Windaus e Bock,¹⁶ come la forma naturale di vitamina D sintetizzata nella pelle a seguito di irradiazione UV del 7-deidrocolesterolo.

Dopo questi fondamentali lavori, molto è stato scritto sulle vitamine in genere ed in particolare sulla vitamina D, tanto da far dire ad Heaney, in un editoriale pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, in occasione dei 100 anni della scoperta della vitamina D che "mai tanto inchiostro fu consumato per descrivere l'efficacia di un nutriente come per la vitamina D".¹⁷ Nonostante questa enorme quantità di pubblicazioni scientifiche che hanno come oggetto l'attività della vitamina D sugli organismi viventi, rimangono a tutt'oggi molti punti

oscuri. Se siamo in grado di definire quasi per intero la sequenza ed il meccanismo d'azione del sistema vitaminico D sul metabolismo fosfo-calcico, ancora poco si conosce sull'azione extra-scheletrica della vitamina D. Già nel 1800 era noto che l'olio di fegato di merluzzo fosse utile nel trattamento della tubercolosi e, alla fine di quel secolo, era stato riportato che l'esposizione alla luce solare era efficace nel trattamento del lupus vulgaris, che è un'infezione cutanea tubercolare.¹⁸ All'inizio del '900 era pratica comune curare i pazienti con tubercolosi nei sanatori, che prevedevano l'esposizione alla luce solare di questi pazienti per diverse ore al giorno. Oggi sappiamo che l'1,25 diidrossivitamina D3 gioca un ruolo importante nell'incrementare la risposta immunitaria innata e nel ridurre la risposta cellulomediata. Questi dati hanno aperto un campo enorme di applicazione della terapia con la vitamina D e i suoi metaboliti attivi per la prevenzione ed il trattamento di molte malattie su base immunitaria, comprese molte forme di cancro, la sclerosi multipla e malattie neurodegenerative. Il tipico bambino rachitico presentava classicamente una riduzione significativa della forza muscolare degli arti, in particolare della regione prossimale degli arti inferiori. Oggi conosciamo quasi per intero le sequenze molecolari che sono alla base dell'azione della vitamina D sulla cellula muscolare e, secondo molti Autori, questo target rappresenta, accanto alla regolazione del metabolismo fosfo-calcico, l'obiettivo principale dell'attività del sistema vitaminico D. Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosissimi articoli che hanno correlato, in maniera più o meno importante, la concentrazione ematica della 25 (OH) D alla comparsa di numerose malattie croniche, compreso il cancro, il diabete e le malattie cardiovascolari. Allo stesso modo si è ipotizzato che una supplementazione con colecalciferolo potesse avere un essenziale ruolo preventivo in molte di queste patologie. L'esame della letteratura scientificamente più robusta non supporta questa idea. È da condividere, a nostro parere, la posizione critica che hanno assunto molti esperti di metabolismo osseo sull'utilizzo in maniera inappropriata di supplementazioni di varie sostanze, compresa la vitamina D, allo scopo di ottenere una condizione di benessere e di prevenzione di patologie importanti. In un editoriale del *British Medical Journal* del 2014, si sottolinea che l'uso inappropriato di integratori e/o supplementi nutrizionali è non solo costoso, ma addirittura controproducente, ad esempio per il rischio di mortalità.¹⁹ Nella monografia sulla vitamina D e riabilitazione verranno esposte in dettaglio le basi scientifiche che ci hanno portato a formulare delle specifiche raccomandazioni sull'uso del sistema vitaminico D in varie condizioni cliniche che il fisiatra deve affrontare nella propria attività lavorativa. Questa sostanza riveste, a no-

Si ringrazia la Dr.ssa Carmen Palladino per il disegno originale della figura 1 di pagina 2.



Forze del Male	Forze del Bene
Esposizione solare assente Dieta incongrua Carenza marcata di vitamina D	Esposizione solare ottimale Dieta congrua Presumibile Normale Tasso Ematico di 25 (OH) D

Figura 1. Ruolo della vitamina D nella lotta tra il Bene e il Male ne "Il Signore degli Anelli".

stro parere, un ruolo essenziale in diverse pathway biologiche che coinvolgono particolarmente osso e muscolo, due tessuti che rappresentano target tissutali fondamentali nella pratica clinica riabilitativa. Allo stesso tempo riteniamo che non bisogna attribuire alla vitamina D il ruolo di "panacea", cioè di una sostanza con virtù magiche, utile per la guarigione di tutte le malattie. A tale

proposito è da ricordare che nel dicembre del 2013 è apparso sul Medical Journal of Australia un simpatico articolo che, attraverso una analisi dettagliata dell'apporto di vitamina D con la dieta e l'esposizione solare, attribuisce a quest'ultima la vittoria delle forze del bene su quelle del male nella grandiosa epopea de "Il Signore degli Anelli" di Tolkien.²⁰ (Fig.1)

Bibliografia

1. von Liebig J. Animal chemistry or organic chemistry in its application to physiology and pathology. In: Glass HB (ed). A History of Nutrition. Cambridge, MA: The Riverside Press, 1957.
2. McCollum EV. A History of Nutrition. The Riverside Press: Cambridge, MA, 1957; pp 234-236.
3. Funk C. The chemical nature of the substance that cures polyneuritis in birds produced by a diet of polished rice. J Physiol (London) 1911;43:395-402.
4. Hart EB, McCollum EV, Steenbock H, Humphrey GC. Physiological effect on growth and reproduction of rations balanced from restricted sources. Wis Agric Exp Sta Res Bull 1911;17:131-205.
5. McCollum EV, Davis M. The necessity of certain lipins in the diet during growth. J Biol Chem 1913;25:167-175.
6. Osborne TB, Mendel LB. The role of vitamins in the diet. J Biol Chem 1917;31:149-163.
7. McCollum EV, Simmons N, Pitz W. The relation of the unidentified dietary factors, the fat-soluble A and water-soluble B of the diet to the growth promoting properties of milk. J Biol Chem 1916;27:33-38.
8. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. Lancet 1919;1:407-412.
9. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. J Biol Chem 1922; 53:293-298.
10. Hulshinsky K. Heilung von rachitis durch ku" nstlich hohen-sonne. Deut. Med. Wochenscher.1919; 45: 712-713; Z. Orthopad. Chir. 1920; 39:426 as described in Bills CE. In: Sebrell Jr WH, Harris RS (eds). The Vitamins. Vol. II. Academic Press: New York, 1954, pp 162.
11. Chick H, Palzell EJ, Hume EM. Studies of rickets in Vienna 1919-1922. Medical Research Council, Special Report: No. 77, 1923.
12. Steenbock H. The induction of growth promoting and calcifying properties in a ration by exposure to light. Science 1924;60:224-225.
13. Steenbock H, Black A. Fat-soluble vitamins. XVII. The induction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultraviolet light. J Biol Chem 1924; 61:405-422.
14. Askew FA, Bourdillon RB, Bruce HM, Jenkins RGC, Webster TA. The distillation of vitamin D. Proc R Soc 1931;B107:76-90.
15. Windaus A, Lettre H, Schenck F. 7-dehydrocholesterol. Ann Chem 1935;520:98-107.
16. Windaus A, Bock F. Über das provitamin aus dem sterin der schweineschwarte. Z Physiol Chem 1937;245:168-170.
17. Heaney RP. Vitamin D--baseline status and effective dose. N Engl J Med. 2012 Jul 5;367(1):77-8.
18. Holick MF. Vitamin D3 and sunlight: an intimate beneficial relationship. In: Holick MF, Kligman A, eds. Proceedings, Biologic Effects of Light Symposium. Berlin: Walter De Gruyter & Co.; 1992:11-33.
19. Welsh P, Sattar N. Vitamin D and chronic disease prevention. BMJ. 2014 Apr 1;348:g2280.
20. Hopkinson JA, Hopkinson NS. The hobbit - an unexpected deficiency. Med J Aust. 2013 Dec 16;199(11):805-6.

Metodologia di lavoro

G. Iolascon

La metodologia seguita per la stesura di ciascuna delle Raccomandazioni è stata la seguente:

- consultazione delle Raccomandazioni di altre Società Scientifiche Italiane (SIOMMMS, SIOT) e straniere;
- integrazione sulle raccomandazioni nutrizionali ed attività fisica del Ministero della Salute e di altri enti o istituzioni sanitarie pubbliche e private;
- recupero della bibliografia esistente, utilizzando:

- letteratura indicizzata ricavata con apposita ricerca su MedLine, Cochrane Library e Web of Sciences;
- letteratura non indicizzata, individuata sulla base di appositi «hand searching» e della conoscenza diretta dei partecipanti alla commissione.

Dove non vi siano studi specifici, l'opinione degli esperti ha sostituito la mancanza di evidenza scientifica. Le raccomandazioni sono il risultato di una valutazione ponderata del livello di evidenza. È stata stabilita una scala della forza delle evidenze scientifiche per i trattamenti come segue:

Livello tipo di evidenza disponibile	
1++	Metanalisi di alta qualità e statisticamente omogenee; revisioni sistematiche di RCT ciascuno con limiti fiduciali ristretti, RCT con limiti fiduciali molto ristretti e/o α e β molto piccoli
1+	Metanalisi statisticamente e clinicamente omogenee, revisioni sistematiche di RCT, RCT con limiti fiduciali ristretti e/o α e β piccoli
2++	Revisioni sistematiche di alta qualità di studi caso-controllo o di coorte; studi caso-controllo o di coorte di alta qualità con limiti fiduciali molto ristretti e/o α e β molto piccoli
2+	Studi caso-controllo o di coorte di buona qualità con limiti fiduciali ristretti e/o α e β piccoli
3	Studi non analitici (<i>case reports</i> , <i>case series</i>)
4	Opinione di esperti

Prove scientifiche		Studi disponibili
A	Molto forti	Almeno una metanalisi, una revisione sistematica, o un RCT di livello 1++ condotto direttamente sulla popolazione bersaglio <i>oppure</i> una revisione sistematica di RCT o un insieme di evidenze da studi di livello 1+, consistenti tra loro, e applicabile direttamente alla popolazione bersaglio.
B	Forti	Un insieme di evidenze che includa studi di livello 2++, coerenti tra loro e direttamente applicabili alla popolazione bersaglio <i>oppure</i> evidenza estrapolata da studi 1++ o 1+
C	Discrete	Un insieme di evidenze che includa studi di livello 2+, coerenti tra loro e direttamente applicabili alla popolazione bersaglio <i>oppure</i> evidenza estrapolata da studi 2++
D	Insufficienti	evidenza di livello 3 <i>oppure</i> evidenza estrapolata da studi 2+ <i>oppure</i> evidenza da studi valutati come - (meno), indipendentemente dal livello.
E1	Forte consenso scientifico	Consenso generale sulla procedura o sul trattamento; evidenza di livello 4
E2	Discreto consenso scientifico	Consenso prevalente, ma non generale, sulla procedura o sul trattamento

Glossario	
Vitamina D	Calciferolo (D2 o D3)
Vitamina D3	Colecalciferolo
Vitamina D2	Ergocalciferolo
25 idrossivitamina D	25(OH)D, calcidiolo, calcifediolo
1,25 diidrossivitamina D	1,25(OH)2D, calcitriolo
Ormone paratiroideo	PTH
Densità minerale ossea	BMD
Studi randomizzati controllati	RCT
Recettore vitamina D	VDR
Proteina legante la vitamina D	DBP
Supplementazione	Arricchimento della dieta con sostanze nutritive

Capitolo 1

Generalità sull'azione della vitamina D

G. Iolascon, F. Gimigliano, L. Frizzi, M. Bianco

La vitamina D è una sostanza che può essere considerata a tutti gli effetti un ormone, espletando la sua azione su organi e tessuti target attraverso l'immissione in circolo. È probabilmente uno degli ormoni più antichi: il fitoplancton che popola il mar dei Sargassi da più di 750 milioni di anni, produce ergosterolo che viene convertito a vitamina D quando esposto alla luce solare¹. La vitamina D rappresenta un network complesso includente precursori, metaboliti attivi, enzimi e recettori che mediano una moltitudine di funzioni.

1.1. Fotobiologia e metabolismo

Il sistema vitamina D include un gruppo di pro-ormoni liposolubili ed i loro metaboliti corrispondenti [1 -5]. In natura esistono due principali forme di vitamina D: la vitamina D₂ (ergocalciferolo), sintetizzata fotochimicamente nelle piante, e la vitamina D₃ (colecalfiferolo), sintetizzata a livello cutaneo in risposta all'esposizione alla luce solare, in particolare alle radiazioni ultraviolette di una specifica lunghezza d'onda (290-310 nm). Nei paesi occidentali i livelli plasmatici di vitamina D derivano principalmente da due fonti: la produzione endogena cutanea stimolata dai raggi solari, che partecipa per l'80% del fabbisogno, e l'assunzione orale (sotto forma di vitamina D₂ o D₃), che garantisce il restante 20%⁶. La formazione della vitamina D₃ sotto l'influenza dell'esposizione solare è piuttosto rapida (entro poche ore). Sia il grado di pigmentazione dell'epidermide che l'intensità dell'esposizione solare sono correlati con il tempo richiesto per raggiungere il massimo livello di concentrazione plasmatica. La prolungata esposizione all'irradiazione non produce, comunque, effetti tossici grazie alla foto-conversione della vitamina D₃ in lumisterolo e tachisterolo a livello cutaneo. La luce solare, inoltre, incrementa la produzione di melanina che può ulteriormente ridurre la produzione della vitamina D₃ stessa.

La vitamina D₃, sia quella derivante dalla produzione endogena che quella assunta con la dieta, immessa in circolo, viene metabolizzata entro una settimana, in 25(OH)vitamina D o calcidiolo, ad opera della vitamina D 25 idrossilasi, presente principalmente a livello epatico ma, come di recente evidenziato, anche in altri tessuti, ad esempio il testicolo⁷. Successivamente, la 25(OH)vitamina D viene trasformata nella forma metabolicamen-

te attiva, l'1,25-diidrossicolecalciferolo [1,25(OH)₂D₃] o calcitriolo, dall'enzima vitamina D 1,25 idrossilasi (CYP27B1) presente in vari organi e tessuti, ma particolarmente nei tubuli renali⁸.

Sia la vitamina D che i suoi derivati sono veicolati da una specifica vitamin D binding protein (DBP). Una quota variabile di vit D₃ viene condotta ai siti di stoccaggio, principalmente tessuto adiposo e muscolo, dai quali viene costantemente mobilizzata. La 25(OH)vitD è biologicamente inerte a meno che non sia presente in concentrazioni ematiche tossiche, evento molto raro in quanto viene convertita dal citocromo CYP27B1 nella forma attiva 1,25(OH)₂vit D.

Il metabolismo della vitamina D è complesso e finemente regolato. La forma metabolicamente attiva svolge la maggior parte delle sue azioni tramite il legame a specifici recettori (Vitamin D Receptor -VDR), sia nucleari che citoplasmatici, presenti in molti tessuti⁹⁻¹¹. Il VDR è un recettore ormonale che lega specificamente l'1,25(OH)₂D₃ e ne media gli effetti. Il calcitriolo legato al VDR forma eterodimeri con il retinoid X receptor (RXR); una volta formato, il complesso eterodimerico 1,25(OH)₂D₃-VDR-RXR interagisce con specifiche sequenze nucleotidiche (elementi responsivi alla vitamina D o VDREs).

In associazione con svariati fattori trascrizionali, questo complesso porta alla trascrizione di geni responsivi alla vitamina D e alla traduzione di proteine come la proteina legante il calcio (CBP) o l'osteocalcina.

L'attività della vitamina D è limitata da processi catabolici mediati principalmente dalla 24-idrossilasi (CYP24A1) che trasforma il calcitriolo in 1,24,25(OH)₃D, un composto che ha sostanzialmente una bassa affinità per il recettore della vit D; questo catabolita viene ulteriormente metabolizzato a prodotti che sono poi escreti, come l'acido calcitroico. Step limitanti del metabolismo dei composti della vit D sono l'attività di CYP2R1, che viene indotta da bassi livelli di 25(OH)D, e l'attività di CYP24A1, che viene indotta dal 25(OH)D e dall'1,25(OH)₂D¹². Mentre gli enzimi metabolizzanti la vitamina D sono localizzati principalmente nel fegato (CYP2R1) e nei tubuli renali (CYP27B1 e CYP24), gli enzimi catabolici si trovano in molti tessuti. È stato

dimostrato che i potenziali organi target della vitamina D (colon, prostata, mammella, pancreas, polmoni) possono sintetizzare e degradare il calcitriolo.

In aggiunta l'1,25(OH)₂D₃ induce la propria distruzione incrementando l'espressione di 25(OH)vitD-24-idrossilasi, enzima che metabolizza la 25(OH)D e l'1,25(OH)₂D in forme inattive solubili in acqua.

1.2 Effetti genomici e non-genomici dell'1,25(OH)₂D

Gli effetti genomici dell'1,25(OH)₂D sono mediati dalla classica trascrizione del gene dell'mRNA e successiva sintesi di proteine de novo, in seguito al legame ad alta affinità dell'1,25(OH)₂D con il suo recettore nucleare VDR.

Gli effetti non genomici della vitamina D sono generalmente a rapida risposta (da minuti a ore), rispetto a quelli genomici, decisamente più lenti. Molte di queste risposte rapide, non trascritte, sembra siano mediate dal legame dell'1,25(OH)₂D ad un recettore associato alla membrana plasmatica, che innesca una cascata con formazione del secondo messaggero (AMPC, diacilglicerolo, inositolo trifosfato, acido arachidonico) e fosforilazione di proteine intracellulari. Tali recettori sono localizzati nei classici organi target della vitamina D, come l'intestino, l'osso, i reni, le paratiroidi.

La principale funzione dell'1,25(OH)₂D₃ è di stimolare l'assorbimento intestinale di calcio⁹. In assenza dell'azione della vitamina D, sono assorbiti solo dal 10 al 15% del calcio introdotto con la dieta ed il 60% circa del fosforo. La vitamina D incrementa l'assorbimento di calcio e fosforo al 30-40% e all'80% rispettivamente^{1,10}. Essa, inoltre, incrementa la mineralizzazione dell'osteoidi, stimola le funzioni osteoblastica ed osteoclastica e sopprime la secrezione del PTH.

Tali funzioni sono state indagate in pazienti con difetti genetici del metabolismo della vitamina D e in modelli murini knock-out. Nei pazienti con rachitismo vitamina D dipendente di tipo I, l'enzima 1alfa-idrossilasi non funziona, con conseguenti livelli sierici di 1,25(OH)₂D molto bassi; questi pazienti, se trattati con dosi fisiologiche di 1,25(OH)₂D, guariscono¹³. I pazienti con rachitismo vitamina D dipendente di tipo II (rachitismo ereditario resistente alla vitamina D) hanno una resistenza recettoriale all'1,25(OH)₂D legata a mutazioni nel dominio di legame del VDR-DNA. In tali soggetti le infusioni di calcio portano alla guarigione del rachitismo¹³. Gli studi sugli animali dimostrano che per l'assorbimento del calcio, l'accrescimento osseo longitudinale, l'attività degli osteoblasti e l'attività degli osteoclasti, sia l'1,25(OH)₂D che il recettore della vitamina D sono essenziali (Fig. 1.1).

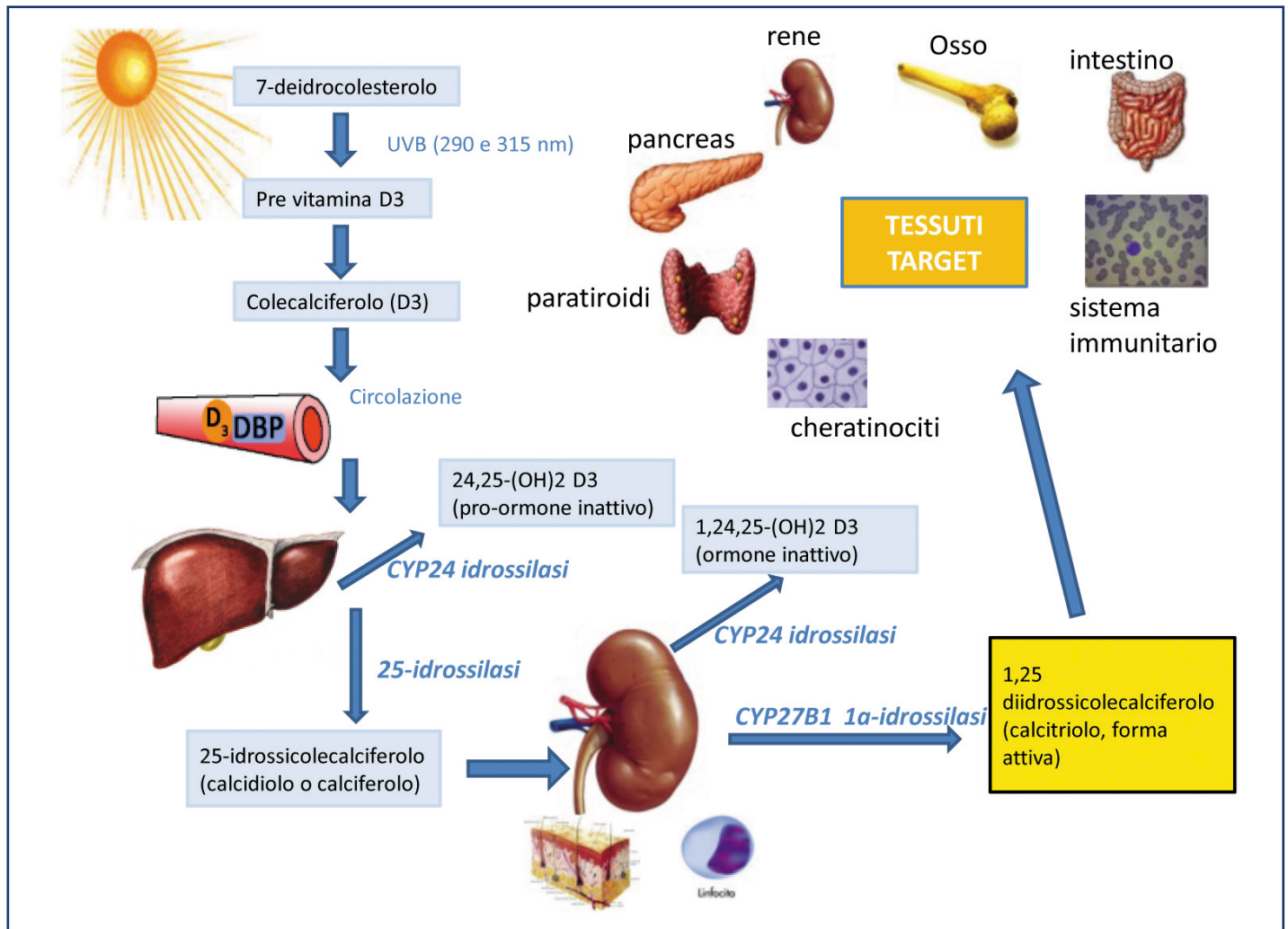


Figura 1.1 - Pathway di sintesi, attivazione e catabolismo del sistema vitaminico D.

1.3 Organi target dell'attività biologica dell'1,25(OH)2D

L'1,25(OH)2D esplica i suoi effetti sui classici organi target quali osso, intestino e tubuli renali, stimolando il trasporto di calcio da questi organi al sangue.

L'assorbimento intestinale di calcio prevede due differenti modalità di trasporto dello stesso: un processo attivo saturabile, che è principalmente trans-cellulare, e una diffusione semplice passiva, che non ha un plateau.

Quest'ultima richiede una concentrazione libera endoluminale di calcio maggiore di 2-6 mM ed è paracellulare. Nel pathway paracellulare il movimento di calcio avviene attraverso le tight junctions e gli spazi intercellulari ed è direttamente correlato alla concentrazione di calcio endoluminale¹⁴.

Il trasporto attivo saturabile avviene prevalentemente nel duodeno, la diffusione passiva lungo tutto l'intestino (duodeno, digiuno, ileo e colon).

Il processo attivo trans-cellulare prevede tre step classicamente regolati dall'1,25(OH)2D: l'ingresso di calcio attraverso la membrana dell'orletto a spazzola, la diffusione intracellulare e l'estruzione

del calcio, con un meccanismo ATP-dipendente, attraverso la membrana basolaterale. È noto che la proteina legante il calcio (CBP) o calbindina, indotta a livello intestinale dall'1,25(OH)2D, agisce facilitando la diffusione di calcio dall'interno della cellula verso la membrana basolaterale e il fluido extracellulare.

Anche l'estruzione del calcio dall'enterocita è condizionata dall'1,25(OH)2D, che sembra avere un effetto diretto sull'espressione della pompa del calcio a livello della membrana citoplasmatica¹⁵.

In aggiunta l'1,25(OH)2D incrementa l'assorbimento intestinale di fosforo in associazione con l'FGF-23.

A livello osseo la vitamina D promuove l'attivazione degli osteoclasti mediante la produzione di RANK-L (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B-ligand). L'1,25(OH)2D3 si lega al suo recettore nell'osteoblasta per stimolare l'espressione di RANK-L; questo, a sua volta, interagisce con RANK incrementando il numero e l'attività degli osteoclasti.

Nel rene l'1,25(OH)2D3 stimola il riassorbimento di calcio dal filtrato glomerulare^{1,12}. È stato riportato che l'ormone incrementa l'attività del PTH sul trasporto di calcio nel tubulo distale, aumentando

almeno in parte la sintesi dell'mRNA del recettore del PTH in tali cellule¹⁶.

Inoltre l'1,25(OH)2D3, così come nell'intestino, induce la sintesi delle calbindine e di un canale apicale del calcio (Transient receptor potential cation channel subfamily V member 5 - TRPV5), incrementando in tal modo il trasporto del calcio verso la membrana basolaterale¹⁷.

Un altro importante effetto a livello renale è l'inibizione di CYP27B1 e l'induzione di CYP24¹⁸.

Ridotti livelli di vitamina D sono correlati con l'insorgenza e la progressione di vari disturbi autoimmuni, infezioni respiratorie, diabete mellito di tipo 1 e tipo 2, ipertensione e disturbi cardiovascolari, disturbi neuromuscolari e cancro¹⁹. L'1,25(OH)2D3 ha, dunque, un ampio spettro di azioni biologiche, inclusa l'inibizione della proliferazione cellulare, l'induzione della differenziazione terminale, l'inibizione dell'angiogenesi, la stimolazione della produzione di insulina, l'inibizione della produzione di renina e la stimolazione della produzione della catelicidina macrofagica [1,11-21].

A livello del muscolo, la vitamina D facilita il trofismo delle fibre muscolari con la produzione di specifiche proteine e ne

aumenta la contrattilità attraverso la sua azione permissiva sull'entrata del calcio all'interno del reticolo sarcoplasmatico (l'attività della vitamina D sul muscolo costituisce argomento di un successivo capitolo)⁸.

1.4 Funzioni non-classiche dell'1,25(OH)2D

Diversi organi ed apparati sono importanti bersagli dell'attività biologica dell'1,25(OH)2D3.

A livello delle ghiandole paratiroidi l'ormone inibisce la sintesi e la secrezione del PTH e previene la proliferazione delle cellule paratiroidi. È stato, inoltre, dimostrato che l'1,25(OH)2D3 sensibilizza le cellule paratiroidi all'inibizione da parte del calcio.

A livello pancreatico l'1,25(OH)2D3 giocherebbe un ruolo chiave nella secrezione insulinica anche se con meccanismi non ancora ben definiti.

Tra le attività non classiche della vitamina D vi è quella sul sistema immunitario. Studi recenti hanno evidenziato che la vitamina D regola sia l'immunità innata che adattativa ma in direzioni opposte, cioè promuovendo la prima e reprimendo la seconda. In particolare è noto che l'1,25(OH)2D3 può inibire la crescita del bacillo di Koch inducendo la sintesi della catelicidina, il cui prodotto LL37 è un peptide antimicrobico capace di uccidere il batterio^{22, 23}.

Tale risposta immunitaria innata sembra sia comune all'invasione di diversi agenti infettivi, rendendo questo ormone un efficace farmaco adiuvante nella terapia antimicrobica.

La risposta immunitaria adattativa è legata all'attività dei linfociti T e B e alla loro produzione, rispettivamente, di citochine ed immunoglobuline. Sui linfociti B la vitamina agisce sopprimendone la proliferazione, la maturazione e la produzione di immunoglobuline, mentre sulle cellule T agirebbe, mediante il VDR, inibendo la proliferazione dei linfociti Th-1 e Th-17²⁴.

La presenza del VDR nel tessuto renale e la correlazione negativa tra i livelli di 1,25(OH)2D e la renina suggeriscono un possibile ruolo della vitamina D anche nel controllo della pressione arteriosa⁸.

Diversi studi ecologici mostrano una correlazione tra una più bassa esposizione alla luce e più elevate prevalenza e mortalità da cancro. Molti geni a livello di prostata, colon e mammella sono positivamente o negativamente regolati attraverso il VDR²⁵.

1.5 Definizione di deficit di vitamina D

Nella pratica clinica, al fine di monitorare lo stato vitaminico del paziente, la forma di vitamina dosabile nel sangue è la 25(OH)D3, che costituisce un buon indice delle riserve corporee.

L'Endocrine Society ha definito un cut off di sufficienza vitaminica al di sopra di

30 ng/ml, mentre ha considerato insufficiente un valore che si attesta tra 21–29 ng/ml (52.5–72.5 nmol/l); il deficit vero e proprio viene diagnosticato a valori inferiori a 20 ng/ml (50 nmol/l)²⁶. Altri autori considerano quale valore ottimale di vitamina D quello che sopprime maggiormente il livello ematico di PTH: questo valore è situato tra 12,8–20 ng/ml e tra 27,2–30 nmol/l, a seconda dell'approccio analitico considerato²⁷.

La Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa (SIMFER) definisce deficit di vitamina D un livello di 25(OH) vitamina D inferiore ai 20 ng/ml (50 nmol/l), insufficienza di vitamina D un livello di 25(OH) vitamina D di 21–29 ng/ml (52.5–72.5 nmol/l) e sufficienza un range di 30–100 ng/ml.

Il gruppo di esperti dell'International Osteoporosis Foundation (IOF) ha, inoltre, stimato in 30 ng/ml (75 nmol/L) il livello sierico di vitamina D ritenuto sufficiente per la prevenzione delle fratture da fragilità negli individui anziani²⁸.

È stato stimato che dal 20 al 100% delle persone anziane, uomini e donne residenti in comunità, negli Stati Uniti, Canada ed Europa, hanno un deficit di vitamina D^{1, 29–33}.

Il deficit di vitamina D è particolarmente frequente in Italia, specie negli anziani e nei mesi invernali^{34–36}.

L'86% delle donne italiane sopra i 70 anni presenta livelli ematici di 25(OH)D inferiori ai 10 ng/ml alla fine dell'inverno³⁷.

L'ipovitaminosi D assume aspetti drammatici nei soggetti istituzionalizzati o con altre patologie concomitanti^{38–40}, sia per la scarsa esposizione solare che per squilibri dietetici.

1.5.1 Cause di deficit di vitamina D

La principale fonte di vitamina D per i bambini e gli adulti è la luce solare^{1, 5, 41–43}. Pochi cibi contengono naturalmente o sono fortificati con vitamina D. Quindi la principale causa del deficit di vitamina D è l'inadeguata esposizione alla luce del sole^{3–5, 44}. Utilizzare creme solari con un indice di protezione 30 riduce la sintesi di vitamina D nella pelle di più del 95%⁴⁰. Le persone con un fototipo scuro richiedono un'esposizione da tre a cinque volte più lunga per sintetizzare lo stesso quantitativo di vitamina D di una persona con carnagione chiara^{45, 46}.

Vi è un'associazione inversa tra la concentrazione sierica di 25(OH)D e un body mass index (BMI) maggiore di 30 kg/m², e pertanto l'obesità è associata a deficit di vitamina D⁴⁷. Ci sono altre cause di deficit di vitamina D: pazienti con sindromi da malassorbimento e pazienti bariatrici sono spesso incapaci di assorbire la vitamina D liposolubile ed i pazienti con nefropatia perdono 25(OH)D legata alla vitamina D-binding protein nell'urina¹. I pazienti che fanno uso di un'ampia varietà di farmaci inclusi gli anticonvulsivanti e i farmaci con-

tro l'AIDS/HIV sono a rischio perché tali farmaci incrementano il catabolismo della 25(OH)D e dell'1,25(OH)2D⁴⁸.

I soggetti di età superiore ai 60 anni, soprattutto se con scarsa propensione ad esporsi alla luce solare, sono a rischio di ipovitaminosi D. Tale rischio è presente comunque anche in soggetti più giovani, in caso di mancata esposizione alla luce solare e/o per marcati deficit nutrizionali. Persone costrette a casa con mobilità limitata, pazienti affetti da malassorbimento intestinale e pazienti in terapia con glucocorticoidi da lungo tempo sono particolarmente a rischio di carenza di vitamina D.

1.5.2 Conseguenze del deficit di Vitamina D

Il deficit di vitamina D risulta anzitutto in anomalie del metabolismo fosfo-calcico. Più specificamente l'ipovitaminosi si accompagna a ridotto assorbimento intestinale di calcio e fosforo, che a sua volta determina un incremento dei livelli di PTH^{1, 10, 23, 24}. L'iperparatiroidismo secondario mantiene il calcio sierico nel range normale mediante un'azione combinata a livello renale ed osseo. L'incremento dell'attività degli osteoclasti mediata dal PTH genera una riduzione della densità minerale ossea (BMD) con un aumento della fragilità scheletrica. La fosfaturia causata dall'iperparatiroidismo secondario comporta una diminuzione dei livelli sierici di fosforo con conseguente inadeguato bilancio calcio-fosforo ed un difetto di mineralizzazione dell'osteoidi^{1, 45}. Nei bambini questo difetto comporta una varietà di deformità scheletriche conosciute complessivamente con il nome di rachitismo, mentre nell'adulto il deficit di mineralizzazione dell'osteoidi è definito osteomalacia, che può o meno accompagnarsi ad osteoporosi. L'osteomalacia causa una riduzione della BMD e può essere associata a dolore osseo e muscolare, localizzato o generalizzato⁴⁶. Il deficit di vitamina D causa anche debolezza muscolare in particolare della muscolatura antigravitaria prossimale degli arti inferiori. I bambini affetti hanno difficoltà nella stazione eretta e nella deambulazione^{47, 48}, mentre gli anziani hanno maggiori oscillazioni e cadute più frequenti, con incremento del rischio di fratture.

1.6 Prevenzione dell'ipovitaminosi D

La vitamina D gioca un ruolo fondamentale per la salute dell'osso: un suo deficit può far precipitare o esacerbare condizioni di osteopenia e osteoporosi con un aumento del rischio di frattura⁴⁹. La popolazione anziana è interessata da una perdita ossea annua età dipendente in entrambi i sessi dello 0,5–1%. Vi sono evidenze che attestano che lo stile di vita, l'introduzione di calcio e vitamina D con la dieta e l'esercizio fisico contribuiscono a diminuire questa riduzione della densità ossea età dipendente⁵⁰.

La principale fonte naturale di vitamina D è la sintesi cutanea mediante esposizione

all'irradiazione solare. Solo un quinto del fabbisogno di vitamina D viene coperta dalla dieta. La vitamina D è contenuta quasi esclusivamente nei grassi animali, pesce, fegato, latte e derivati, mentre trascurabile ne è la quota in alcuni grassi vegetali. La persona anziana è in genere quella che si espone meno al sole ed ha una dieta più povera di cibi contenenti vitamina D. (Tabella 1.I)

Al fine di migliorare la condizione di ipovitaminosi nella popolazione generale, in particolare quella anziana, molti Paesi hanno optato per una fortificazione degli alimenti attraverso la supplementazione con colecalciferolo⁵¹⁻⁵². In Italia esistono diversi alimenti (latte, olio di oliva, yogurt) contenenti una supplementazione di colecalciferolo.

Una recente meta-analisi ha evidenziato come l'uso di alimenti arricchiti di vitamina D determini un aumento dose-dipendente dei valori di 25(OH)D sierica⁵³. Tra gli studi considerati nella meta-analisi, 4 hanno riportato, inoltre, un miglioramento significativo della densità minerale ossea e degli indici di turnover osseo proprio grazie alla fortificazione degli alimenti⁵⁴⁻⁵⁷. In un altro studio la supplementazione di calcio e vitamina D mediante latte arricchito (1000 mg/die di calcio; 5 mg di 25(OH)D3) e con l'aggiunta o meno di vitamina K (80 mg/die) ha ridotto significativamente il turnover osseo in donne in post-menopausa. La fortificazione di vitamina K non sembra offrire un valore aggiunto significativo sul turnover osseo⁵⁷.

Laddove non vengano utilizzati cibi addizionati con vitamina D, può essere presa in

considerazione la supplementazione farmacologica.

La National Academy of Sciences raccomanda 400 UI di vitamina D al giorno per gli adulti sani fino a 70 anni e 600 UI/die per quelli al di sopra dei 70 anni³⁸. La National Osteoporosis Foundation raccomanda 800-1.000 UI di vitamina D al giorno per gli adulti di 50 anni o più anziani, ma molti esperti raccomandano più di 1000 e fino a 2.000 UI al giorno⁵⁸.

In media, si può attestare il fabbisogno giornaliero di vitamina D a circa 1.500-2.300 UI/die, valutando caso per caso le necessità del paziente che possono influire sul fabbisogno, come l'età, la massa corporea, la massa grassa e l'apporto di calcio⁵⁹.

Le somministrazioni possono avvenire con cadenza giornaliera, tuttavia, la lunga emivita del 25(OH)D, a seguito della somministrazione di calciferolo⁶⁰, ne permette un'assunzione ad intervalli più prolungati, con un maggior vantaggio in termini di compliance rispetto all'assunzione giornaliera.

I supplementi di vitamina D devono essere usati con cautela e monitorando periodicamente i livelli di 25(OH)D nei pazienti con malattie granulomatose o iperparatiroidismo primitivo.

Le donne in gravidanza e le donne che allattano dovrebbero assumere almeno 600 UI/die di vitamina D e potrebbero essere necessari almeno 1500-2000 UI/die per mantenerne i livelli ematici al di sopra dei 30 ng/ml.

Inoltre la supplementazione di almeno 700 UI di vit D al giorno riduce il rischio di

caduta del 19% sia in anziani che vivono in comunità che istituzionalizzati⁶¹.

1.7 Trattamento del deficit di vitamina D

L'obiettivo della terapia del deficit di vitamina D è quello di ripristinare i normali livelli sierici e quindi i depositi di 25(OH)D, in tempi brevi. La dose cumulativa da somministrare nel giro di alcune settimane può variare in funzione della gravità della carenza e della massa corporea. Il valore di 25(OH)D rilevato al momento dell'identificazione dello stato carenziale o di insufficienza può essere ritenuto un buon indicatore del fabbisogno. A questa dose deve seguire una dose di mantenimento, per evitare di ritornare nelle condizioni di carenza. In caso di terapia di una ipovitaminosi D manifesta si può procedere alla somministrazione di più adeguate quantità di colecalciferolo o di calcifediolo.

La SIMFER raccomanda che gli adulti con un marcato deficit di vitamina D [<10 ng/ml di 25(OH)D] vengano trattati con 50000 UI di vitamina D₂ o vitamina D₃ una volta a settimana per 8 settimane o con il loro equivalente di 6000 UI/die per 8 settimane, per raggiungere un livello ematico di 25(OH)D superiore a 30 ng/ml, seguito poi da una terapia di mantenimento di 1500-2000 UI/die⁶²⁻⁶⁴.

Nei pazienti obesi, nei pazienti con sindromi da malassorbimento e nei pazienti in trattamento con farmaci che alterino il metabolismo della vitamina D, è consigliabile una dose dalle due alle tre volte più alta; almeno 6000-10000 UI/die di vitamina D per trattare il deficit e per mantenere un livello di 25(OH)D al di sopra di 30 ng/ml, seguita da una terapia di mantenimento di almeno 3000-6000 UI/die⁶⁵.

Come strategia alternativa per incrementare i livelli ematici di 25(OH)D è stata proposta la supplementazione con lo stesso metabolita 25(OH)D (calcifediolo). Quest'ultimo comparato al colecalciferolo ha maggiori proprietà idrofiliche con un più rapido effetto nell'incrementare la concentrazione sierica del 25(OH)D e con una migliore soppressione del PTH. A tali effetti sembrano essere associati maggiori benefici del calcifediolo sulla riduzione della pressione arteriosa sistolica, sul miglioramento dell'attività muscolare degli arti inferiori e una più significativa riduzione nei markers di immunità innata nelle donne in postmenopausa⁶⁶.

In condizioni di deficit accertato da una valutazione laboratoristica, il calcifediolo viene raccomandato al dosaggio di 4 gocce/die tenendo sotto controllo la calciuria e la calcemia. È inoltre possibile, per questo preparato, una somministrazione settimanale al fine di migliorare la compliance del paziente anziano (25-30 gocce/settimana). In Italia sono commercializzate diverse formulazioni per le varie sostanze del sistema vitaminico D. (Tabella 1.II)

Tabella 1.I. Quantitativo di vitamina D in alcuni alimenti

Alimenti contenenti vitamina D	µg/100 g
Carpa	10,60
Aringa	30
Acciughe – Alici	11
Pesce spada	11
Tonno	16,30
Trota	10,60
Salmone	8
Sardine salate	4,60
Latte condensato zuccherato	4,81
Latte di bufala	0,03
Latte di pecora	0,21
Formaggio Emmenthal	1,10
Funghi porcini	3,10
Funghi sott'olio	2,10
Biscotti per l'infanzia	2,50
Vitello semi-grasso	1,20
Bovino lessato in scatola	1,30
Pancetta affumicata	0,90

Tabella 1.II. Farmaci in vendita in Italia per la prevenzione e la terapia dell'ipovitaminosi D.

Vitamina D o metaboliti	Nome commerciale	Modalità di somministrazione	Indicazioni	Rischi	Interazioni
COLECALCIFEROLO (D3)	Annister	Os Gtt 10 ml 10000 UI Os Soluz 2,5 ml Monod 25000 UI	Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D	Interrompere l'assunzione di DIBASE quando la calcemia supera i 10,6 mg /dl (2,65 mmol/l) o se la calciuria supera 300 mg/24 h negli adulti o 4-6 mg/kg/die nei bambini	Anticonvulsivanti Barbiturici Diuretici tiazidici Glucocorti-costeroidi Digitale Antiacidi contenenti Al o Mg Warfarin Colestiramina Colestipolo Orlistat
	Dibase	Os Gtt 10 ml 10000 UI/ml Os Soluz 2,5 ml 25000 UI im Os F 1 ml 100000 UI/M im Os F 1 ml 300000 UI/M			
	Xarenel	Os Gtt 10 ml 10000 UI/ml			
CALCIFEDIOLO o CALCIDILOLO o 25(OH)D	Didrogyl	Os Gtt 10 ml 1,5 mg/10 M	BAMBINI:Ipocalcemia del neonato, prematuro o immaturo, rachitismo carenziale con ipocalcemia, rachitismo vitamino-resistente, osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata, ipocalcemie da corticoterapia, da ipoparatiroidismo idiopatico, da anticonvulsivanti. ADULTI:Osteomalacia, osteoporosi con componente osteomalacica, osteodistrofia renale, ipocalcemia da affezioni epatiche, ipoparatiroidismo idiopatico o post-operatorio, spasmofilia da carenza di vitamina D, osteoporosi post-menopausale	La somministrazione del Didrogyl richiede un controllo ripetuto della calciuria e della calcemia per evitare qualsiasi rischio di iperdosaggio, per lo meno durante il periodo di definizione della posologia efficace	Si consiglia di tenere conto della dose quando si associa a preparati contenenti vitamina D o derivati
ALFACALCIDOLO o 1 α Calcidolo	Diseon	Cps 0,25 mcg Cps 1 mcg Cps 0,25 mcg Os Gtt 10 ml 2 mcg/ml	Tutte quelle forme patologiche nelle quali risulta inibita o ridotta l'idrossilazione renale della vitamina D, Osteodistrofia da insufficienza renale in dialisi o meno, Ipoparatiroidismo, Rachitismo ed osteomalacia D-resistente o D-dipendente (pseudo-deficitaria), Rachitismo ed osteomalacia da alterazioni renali dovute al metabolismo della vitamina D, Osteoporosi post-menopausale.	Poichè 1-1-alfa-OHD3 è il precursore del metabolita attivo della vitamina D3, la vitamina D così come i suoi derivati, non vanno somministrati durante il trattamento con alfacalcidolo. I livelli del calcio plasmatico devono essere misurati ogni settimana ed ogni mese, a seconda dei progressi del paziente	AnticonvulsivantiBarbiturici Ac.acetilsalicilico Antiacidi a base di Al o Mg Warfarin Colestiramina
	Dediol				
CALCITRIOLO o 1,25(OH)2D	Calcitriolo generico	Cps 0,25 mcg Cps 0,50 mcg Ev F 1 mcg/ml	Osteodistrofia renale in pazienti con IRC, Ipoparatiroidismo, pseudoipoparatiroidismo, Rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente, Rachitismo familiare vitamina D pseudo dipendente, Osteoporosi post-menopausale	L'ipercalcemia, se cronicizzata potrebbe provocare calcificazioni vascolari generalizzate, nefrocalcinosi e calcificazioni di altri tessuti molli. È perciò necessario accertarsi che la cifra ottenuta moltiplicando il valore della calcemia per quello della fosfatemia (CaxP) non superi 70. L'esame radiografico delle regioni anatomiche sede di possibili calcificazioni può risultare utile per una diagnosi precoce. Una volta stabilita la dose giornaliera ottimale, è sufficiente un controllo mensile della calcemia	Anticonvulsivanti Barbiturici Diuretici tiazidici Glucocortico-steroidi Digitale Antiacidi contenenti Mg Agenti leganti il fosfato Colestiramina
	Difix	Cps 0,50 mcg			
	Rocaltrol	Cps 0,25 mcg Cps 0,50 mcg			
PARACALCITOLO Calcitriolo sintetico	Zemplar	Iniet F 1 ml 5 mcg/ml Cps 1 mcg Cps 2 mcg	Prevenzione e trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica e/o sottoposti ad emodialisi	Il sovradosaggio di paracalcitolo può determinare ipercalcemia, ipercaliuria, iperfosfatemia ed una eccessiva soppressione del PTH. Una volta stabilito il dosaggio di paracalcitolo, si dovrà procedere, almeno una volta al mese, alla misurazione dei livelli sierici di calcio e fosfato. Si raccomanda il controllo del PTH sierico intatto ogni tre mesi	I prodotti a base di fosfato o composti analoghi alla vitamina D non devono essere assunti in concomitanza con il paracalcitolo a causa di un aumentato rischio di ipercalcemia e di un incremento del prodotto Ca x P Digitale Diuretici tiazidici Ketoconazolo Antiacidi contenenti Al o Mg

Bibliografia

1. Holick MF 2007 Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266–281
2. Holick MF 2008 Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutr Rev* 66(10 Suppl 2):S182–S194
3. Holick MF, Chen TC 2008 Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 87:1080S–1086S
4. Holick MF, Chen TC, Sauter ER 2007 Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res* 22(Suppl 2):V28–V33
5. Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A, Setlow RB 2008 Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D on skin cancer, of increased sun exposure. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:668–673
6. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1075–81
7. Carlo Foresta, Giacomo Strapazzon, Luca De Toni, Lisa Perilli *et al.*, Bone Mineral Density and Testicular Failure: Evidence for a Role of Vitamin D 25-Hydroxylase in Human Testis *J Clin Endocrinol Metab*, April 2011, 96(4):E646–E652
8. Li Y, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu S, Cao LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229–38.
9. Christakos S, Dhawan P, Liu Y, Peng X, Porta A 2003 New insights into the mechanisms of vitamin D action. *J Cell Biochem* 88:695–705
10. Heaney RP 2004 Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 80(6 Suppl): 1706S–1709S
11. Adams JS, Hewison M 2010 Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 95:471–478
12. Tuohimaa P.(2008).Vitamin D, aging, and cancer. *Nutr.Rev.* 66(Suppl.2), S147–S152.
13. Feldman, D., Pike, J.W., Glorieux, F.H. (Eds.), 2005. Vitamin D, second ed. Elsevier, Academic Press, London, San Diego.
14. Fleet JC *et al.*, Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors *Crit Rev Clin Lab Sci* 2010
15. Wasserman RH, Fullmer CS. 1995. Vitamin D and intestinal calcium transport: facts, speculations hypotheses. *J Nutr* 125: 1971S- 1979S
16. Sneddon WB *et al.*, 1998.Regulation of renal parathyroid hormone receptor expression by 1,25(OH) 2 D3 and retinoic acid. *Cell Physiol Biochem* 8;261-277
17. Rayal- Pandya M, Porta A, *et al.* 1998. Mechanism of action of 1,25 (OH)2 D3 on intestinal calcium absorption and renal calcium transportation. In: Holick MF (ed.) *Vitamin D Physiology, Molecular biology and clinical Applications*. Totowa, NJ: Humana Press. pp. 163-173
18. Omdahl JL, *et al.* 2001. Overview of regulatory cytochrome P450 enzymes of vitamin D pathways. *Steroids* 66. 381-389
19. Holick, M.F., 1994. McCollum award lecture 1994: vitamin D: new horizons for the 21st century. *Am. J. Clin. Nutr.* 60, 619–630.
20. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaub J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bal R, Steinmeyer A, Ziegler U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL 2006 Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 311:1770–1773
21. Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W 2008 Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res* 23: 974–979
22. Rook GA *et al.* 1986. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology* 57: 159-163
23. Wang TT *et al.* 2004. Cutting edge: 1,25 (OH)D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 173:2909-2912
24. Bruce D, *et al.* 2010. Vitamin D and host resistance to infection? Puttin the cart in front of the horse. *Exp Biol Med* (Maywood) 235: 921-927
25. Nagpal, S., Na, S., Rathnachalan, R., 2005. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine Rev.* 26, 662–687
26. Holick MF 2006 Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 116:2062–2072
27. Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Sempos CT, Yetley EA, Looker AC, Cao G, Harris SS, Burt VL, Carrquiry AL, Picciano MF (2010) Three-phase model harmonizes estimates of the maximal suppression of parathyroid hormone by 25- hydroxyvitamin D in persons 65 years of age and older. *J Nutr.*
28. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J 2009 Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 339: b3692
29. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ 1996 Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter: EPIDOS Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1129–1133
30. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, Petruschke RA, Chen E, de Papp AE 2005 Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3215–3224
31. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, Ragi-Eis S, Chandler J 2006 The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 260:245–254
32. Holick MF 2006 High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 81:353–373
33. Greene-Finestone LS, Berger C, de Groh M, Hanley DA, Hidirolou N, Sarafin K, Poliquin S, Krieger J, Richards JB, Goltzman D 2011 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int* 22:1389–1399
34. Maggio D, Cherubini A, Lauretani F, Russo RC, Bartali B, Pierandrei M, *et al.* 25(OH) D serum levels decline with age earlier in women than in men and less efficiently prevent compensatory hyperparathyroidism in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1414-9
35. Rossini M, Perbellini S, Lazzarin M, Adami S, Bertoldo F, Lo Cascio V. Incidenza di ipovitaminosi D nel Nord Italia. *It J Min Elect Metab* 1990; 4: 13-7
36. Passeri G, Pini G, Troiano L, Vescovini R, Sansoni P, Passeri M, *et al.* Low vitamin D status, high bone turnover, and bone fractures in centenarians. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5109-15
37. 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; 14: 577-82
38. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press 2000.
39. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF 2000 Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 72:690–69
40. Hollis BW 2005 Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 135: 317–322
41. Maeda SS, Kunii IS, Hayashi L, Lazaretti-Castro M 2007 The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of Sao Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 40:1653–1659
42. Brot C, Vestergaard P, Kolthoff N, Gram J, Hermann AP, Sorensen OH 2001 Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *Br J Nutr* 86(Suppl 1):S97–S103
43. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA 2008 Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared to 2000–2004. *Am J Clin Nutr* 88:1519–1527
44. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF 1987 Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 64:1165–1168
45. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF 1982 Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1:74–76
46. Hintzpetzer B, Scheide-Nave C, Müller MJ, Schenk L, Mensink GB 2008 Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr* 138:1482–1490
47. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF 2000 Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 72:690–693
48. Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz EG, Thummel KE 2006 Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 116:1703–1712
49. Michael F, Holick, M.D., Ph.D. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81
50. Review Caryl A. Nowson. Prevention of Fractures in Older People with Calcium and Vitamin D. *Nutrients* 2010, 2, 975-984
51. Lamberg-Allardt C Vitamin D in foods and as supplements. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:33–8.
52. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr.* 2005;135:310–6 40.
53. Chee WS, Suriah AR, Chan SP, Zaitun Y, Chan YM. The effect of milk supplementation on bone mineral density in postmenopausal Chinese women in Malaysia. *Osteoporos Int.* 2003;14:828–34.
54. Daly RM, Brown N, Bass S, Kukuljan S, Nowson C. Calcium- and vitamin D3-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: a 2-year randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2006;21:397–405.
55. Kruger MC, Schollum LM, Kuhn-Sherlock B, Hestiantoro A, Wijanto P, Li-Yu J, Agdeppa I, Todd JM, Eastell R. The effect of a fortified milk drink on vitamin D status and bone turnover in post-menopausal women from South East Asia. *Bone.* 2010;46:759–67.
56. Manios Y, Moschonis G, Panagiotakos DB, Farajian P, Trovas G, Lyriris GP. Changes in biochemical indices of bone metabolism in post-menopausal women following a dietary intervention with fortified dairy products. *J Hum Nutr Diet.* 2009;22:156–65.
57. Marlana C. Kruger, Ph.D.a, Christine L. Booth, M.Sc.a, Jane Coad, Ph.D.a, Linda M. Schollum, Ph.D.b, Barbara Kuhn-Sherlock, Ph.D.b, and Martin J. Shearer, Ph.D., MRCPath.c Effect of calcium fortified milk supplementation with or without vitamin K on biochemical markers of bone turnover in premenopausal women. *Nutrition* 22 (2006) 1120–1128.
58. Clinicians Guidelines to prevention and treatment of osteoporosis-Washington DC. National Osteoporosis Foundation 2010
59. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, Scillitani A, Giusti A, Rossini M, Gatti D, Nuti R, Minisola S. Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. *Reumatismo*, 2011; 63(3):129-147.
60. Wu F, Staykova T, Horne A, Clearwater J, Ames R, Mason B, Orr-Walker B, Gamble G, Scott M, Reid I. Efficacy of an oral, 10-day course of high-dose calciferol in correcting vitamin D deficiency. *N Z Med J.* 2003 Aug 8;116(1179):U536.
61. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B 2004 Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 116:634–63
62. Willett WC, Wong JB, *et al.* Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005, :2257-2264.
63. Holick MF 2007 Vitamin D deficiency. *New Engl J Med* 357:266–281
64. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF 1998 Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 351:805–806
65. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF 2000 Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 72:690–69
66. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, Sidelnikov E, Willett WC, Edel JO *et al.*, Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *J Bone Miner Res.* 2012 Jan;27(1):160-9.

RACCOMANDAZIONI

- Il dosaggio dei livelli sierici di 25(OH)D rappresenta una misura affidabile per la valutazione dei livelli di vitamina D nei pazienti a rischio di deficit (C).
- Ad oggi il valore soglia condiviso per la concentrazione sierica minima di vitamina D è stabilito a 30 ng/ml (A).
- In base allo stato vitaminico D, si definisce “carenza” la presenza di un valore di vitamina D sierica <20 ng/ml, “insufficienza” la presenza di valori compresi tra 20-30 ng/ml (A).
- È raccomandato uno screening per la valutazione del deficit della vitamina D solo negli individui che ne sono a rischio (C).
- Si consiglia che gli adulti di età tra i 19 ed i 50 anni assumano almeno 600 UI/die di vitamina D per massimizzare le funzioni scheletriche e muscolari. Comunque per incrementare i livelli ematici di 25(OH)D in maniera consistente, al di sopra di 30 ng/ml, potrebbero essere necessari almeno 1500-2000 UI/die di vitamina D (C).
- Si consiglia che tutti gli adulti di età tra i 50 ed i 70 anni e quelli con più di 70 anni assumano almeno 600 e 800 UI/die di vit D rispettivamente, per massimizzare le funzioni scheletriche e muscolari (C).
- Si consiglia che le donne in gravidanza e le donne che allattano assumano almeno 600 UI/die di vitamina D e potrebbero essere necessari almeno 1500-2000 UI/die per mantenere i livelli ematici di vitamina D al di sopra dei 30 ng/ml (C).
- È raccomandato che gli adulti obesi, gli adulti in trattamento con anti-convulsivanti e con glucocorticoidi assumano una dose di vitamina D dalle due alle tre volte superiore rispetto ai coetanei per soddisfare le loro richieste corporee (C).
- Si consiglia che tutti gli adulti che hanno un severo deficit di vitamina D siano trattati con 50000 UI di vitamina D2 o vitamina D3 una volta a settimana per 8 settimane o con il loro equivalente di 6000 UI/die, per raggiungere un livello ematico di 25(OH)D superiore a 30 ng/ml, seguito da una terapia di mantenimento di 1500- 2000UI/die (C).
- L'uso di calcifediolo alla dose di 4 gocce/die (28 gocce a settimana) ripristina più rapidamente il livello sierico di 25(OH)D rispetto al colecalciferolo (B).
- Si raccomanda di prescrivere la supplementazione con la vitamina D e/o con calcifediolo per la prevenzione delle cadute (B).

Capitolo 2

Vitamina D e prevenzione fratture da fragilità

M.G. Benedetti, G.L. Mauro

2.1 Il ruolo della vitamina D nella salute dell'osso

È noto che la vitamina D è essenziale per la salute dell'osso poiché favorisce l'assorbimento del calcio dall'intestino consentendo il mantenimento di appropriati livelli di calcio e fosforo nei liquidi extracellulari. Questa condizione è necessaria per garantire un buon livello di mineralizzazione ossea¹. Per molte ragioni, quali la ridotta mobilità e la conseguente riduzione dell'esposizione ai raggi solari, condizioni di malassorbimento e il ridotto apporto alimentare, gli anziani sono a rischio di carenza di vitamina D. Con l'età diminuisce, inoltre, la capacità della pelle di sintetizzarla².

In presenza di insufficienza di vitamina D, l'assorbimento del calcio intestinale risulta non ottimale e, generalmente, vi è un aumento compensatorio dei livelli di ormone paratiroideo (PTH) (iperparatiroidismo secondario senile)³. Ne consegue un'eccessiva stimolazione del riassorbimento osseo e una perdita ossea accelerata. L'elevato turnover osseo associato ad elevati livelli di paratormone è caratterizzato, quindi, da una ridotta mineralizzazione. La risposta ai bassi livelli di 25 (OH) D stabilizza infatti il calcio nel sangue a scapito della massa ossea⁴.

Tuttavia i risultati di studi osservazionali mostrano associazioni incoerenti tra densità minerale ossea e 25 (OH) D ematica^{5,6,7}. Anche se è assodato che il trattamento con colecalciferolo (o ergocalciferolo) e calcio si traduce in una sostanziale diminuzione delle fratture non vertebrali in pazienti a rischio, sembra che questo si ottenga solo con modesti incrementi della densità minerale ossea (BMD) e a concentrazioni variabili di PTH, il che suggerisce che altri fattori entrino in gioco nel ridurre il rischio di frattura⁷. La suscettibilità alle fratture nel contesto di un'insufficienza di 25(OH)D è stata associata principalmente al difetto di mineralizzazione della matrice di collagene⁸. Tuttavia, la resistenza alla frattura è dovuta a vari meccanismi che vanno dalla nanostruttura alla microstruttura dell'osso. Pertanto è ipotizzabile che l'aumentato rischio di frattura da carenza di 25(OH)D possa essere innescato da vari cambiamenti patologici e non solo dall'assenza di osso mineralizzato⁸. Alcu-

ni parametri di valutazione dell'efficacia della supplementazione con vitamina D, come la densità minerale ossea, potrebbero risultare quindi non biologicamente significativi⁹.

A dimostrazione della complessità del problema¹⁰, i risultati di meta-analisi di studi clinici sulla somministrazione della vitamina D da sola (cioè non in associazione con il calcio) non sono riusciti a dimostrare una correlazione tra supplementazione di colecalciferolo e prevenzione delle fratture da fragilità^{11,12}. La mancanza di efficacia della supplementazione di vitamina D e calcio separatamente è stata confermata anche da Murad *et al.*¹³, che riportano un OR di 0.81 sul rischio fratturativo dalla somministrazione combinata, contro un OR rispettivamente di 1.13 per la vitamina D e 1.14 per il calcio, e dalla metanalisi di studi clinici randomizzati di Boonen *et al.*¹⁴.

Anche se tali risultati potrebbero essere dipendenti dal disegno degli studi (ad esempio la potenza del campione, la dose di vitamina D somministrata, il dosaggio basale di 25(OH)D), sembra probabile che la vitamina D da sola non abbia un effetto così protettivo sull'osso⁸.

La vitamina D svolge, inoltre, sull'osso (e quindi sulla frattura da fragilità) un'azione indiretta attraverso il ruolo importante che ricopre nel mantenimento della forza muscolare e di conseguenza della performance fisica. L'insufficienza di vitamina D nei soggetti anziani è stata associata a debolezza muscolare, diminuzione delle prestazioni fisiche, instabilità nel cammino e aumento del rischio di cadute¹⁵ (vedi Capitolo 4).

L'impatto della vitamina D sulle cadute, e di conseguenza sulla diminuzione del rischio fratturativo, sembrerebbe quindi legata essenzialmente all'effetto benefico sul muscolo, favorendo il miglioramento della forza muscolare e dell'equilibrio.

2.2 Effetti della Vitamina D sulla prevenzione delle fratture da fragilità

Per quanto riguarda il rapporto tra vitamina D (in associazione o meno al calcio) e fratture, nel corso degli ultimi 20 anni sono stati pubblicati un numero elevatissimo di trials controllati randomizzati e una serie di studi osservazionali ed epidemiologici, analisi combinate e meta-analisi.

L'evidenza che ridotti livelli di calcio e 25(OH)D giocherebbero un ruolo nella fisiopatologia delle fratture osteoporotiche, può fornire effettivamente un razionale forte per la supplementazione combinata in soggetti a rischio anche perché l'efficacia di terapie antiassorbitive per l'osteoporosi è sicuramente favorita dalla contemporanea assunzione di calcio e vitamina D¹⁶. Inoltre un'adeguata concentrazione ematica di 25 (OH) D avrebbe anche influenza sull'outcome funzionale dopo chirurgia per frattura di femore, probabilmente correlata a una minore lunghezza della degenza e morbidità postoperatoria¹⁵.

Come già anticipato la vitamina D riduce il rischio di frattura attraverso due meccanismi: un aumento della densità ossea dose dipendente e una diminuzione del rischio di caduta per il miglioramento del tono trofismo muscolare e della performance fisica. Secondo Bishoff-Ferrari *et al.*² il 50% dei pazienti con frattura di femore avrebbe un deficit di 25(OH)D, mentre nella popolazione normale una percentuale di soggetti variabile dal 30 al 56% avrebbe una concentrazione di 25(OH)D inferiore a 30 nmol/L. Nella popolazione italiana, Isaia *et al.*, riportano, in una fascia di popolazione femminile di età compresa tra i 60 e gli 80 anni, un'incidenza di ipovitaminosi D del 76 % (25(OH)D ematica <12 ng/ml, corrispondenti a 30 nmol/L).¹⁷

Looker¹⁸ riporta che la concentrazione ematica di 25(OH)D in una popolazione americana di oltre 65 anni è un predittore lineare di fratture osteoporotiche maggiori e un predittore quadratico delle fratture di femore in un follow up fino a 10 anni, in particolare per livelli ematici inferiori a 30 nmol/L. Tale predittività sarebbe indipendente dal sesso e dalla razza.

Tuttavia, studi recenti¹⁹ sull'efficacia della vitamina D e del calcio nella prevenzione delle fratture di femore e di altri siti non vertebrali non dimostrano evidenze nella prevenzione primaria delle fratture in donne in età premenopausale e uomini, né nella prevenzione primaria delle fratture in donne in età postmenopausale non istituzionalizzate.

La massima efficacia si avrebbe invece nella popolazione anziana istituzionalizzata (livello 1)^{11, 12, 19, 20}.

Anche una recentissima meta-analisi²¹ conferma che la supplementazione con vitamina D e calcio non riduce l'incidenza di fratture totali in anziani che vivono in comunità, mentre eventuali benefici sarebbero limitati ad anziani istituzionalizzati. Secondo Hanley *et al.*²⁰ la discrepanza dei risultati sarebbe motivata dalla scarsa compliance dei pazienti al trattamento, negli studi con risultati negativi, e dal fatto che la terapia nei pazienti istituzionalizzati sarebbe garantita dalla supervisione della somministrazione.

Diverse, invece, sono le conclusioni di un altro studio²² secondo il quale la prevenzione

ne delle fratture di femore e non vertebrali sarebbe efficace in tutti gli anziani sopra i 65 anni indipendentemente dal setting di residenza, soprattutto quando la vitamina D venga somministrata alle dosi più alte e in associazione al calcio, assicurando una concentrazione ematica di almeno 60 nmol/L.

Un altro concetto da tenere in considerazione infatti nella valutazione degli studi è quello della soglia di concentrazione di 25(OH)D sopra la quale si avrebbe l'effetto preventivo. Un'associazione inversa, seppur modesta, tra dosaggio di 25(OH)D e fratture di femore fino a 10.7 anni di follow up è stata recentemente riportata per pazienti con concentrazioni ematiche <42.2 nmol/L anche da Holvik *et al.*²³.

De Koning *et al.*²⁴ confermano a questo proposito che l'uso della 25(OH)D come marker di rischio fratturativo dipende proprio dal cut-off utilizzato che nel loro studio risulta inferiore a 70 nmol/L, e ricordano come sia molto importante negli studi valutare la concentrazione di 25(OH)D prefratturativa in quanto la frattura stessa sembrerebbe ridurre i livelli di 25(OH)D. Infine, in un ampio studio della Women's Health Initiative²⁵, a un follow up di 11 anni non si riportano significativi effetti della supplementazione sulle fratture di femore, mentre ci sarebbe un effetto, seppur modesto, sulle fratture vertebrali.

Tuttavia, nonostante tali risultati siano apparentemente contrastanti, la più recente Cochrane Review¹² riporta che la Vitamina D da sola, nelle forme e nelle dosi testate, sembra non essere efficace nella prevenzione di qualunque tipo di frattura da fragilità, compresa quella di femore. Una migliore evidenza invece riguarda l'associazione di Vitamina D e calcio che comporterebbe una lieve riduzione delle fratture di femore e di altri siti scheletrici. In particolare nella popolazione a basso rischio (residenti in comunità) con una frequenza stimata intorno alle 8/1000 fratture per anno, questo equivarrebbe ad una frattura in meno per 1000 anziani per anno. Nella popolazione ad alto rischio (pazienti istituzionalizzati) con una frequenza stimata intorno alle 54/1000 fratture per anno, questa equivarrebbe ad una riduzione di 9 fratture. C'è, inoltre, elevata evidenza che l'associazione di Vitamina D e calcio riduca significativamente l'incidenza di nuove fratture non vertebrali, ma non di quelle vertebrali.

2.3 Effetti della Vitamina D sulla prevenzione delle cadute

In merito alla prevenzione delle cadute, ci sono molte evidenze a favore della supplementazione in adulti ultrasessantacinquenni che abbiano una storia di cadute o di insufficienza di 25(OH)D^{6,11,19,26,27}.

Secondo Bishoff-Ferrari *et al.*²⁸ la supplementazione con vitamina D con o senza calcio è efficace nel migliorare sia la forza

muscolare prossimale che la performance fisica, riducendo il rischio di caduta del 22% rispetto alla somministrazione di calcio o placebo. Questa affermazione è confermata anche da altri autori^{20,27}. Anche le Linee Guida italiane della SIMFER, recentemente pubblicate, raccomandano la supplementazione di vitamina D nei soggetti con ipovitaminosi, al fine di ridurre il rischio di cadute²⁹.

2.4 Strategie ottimali per la prevenzione delle fratture e delle cadute

Prima di procedere alla definizione delle strategie di supplementazione è molto importante definire che cosa s'intende quando si parla di popolazione a rischio. Secondo le raccomandazioni internazionali^{6,26} dovrebbero essere trattati tutti i soggetti in presenza di fratture da fragilità, osteoporosi documentata, alto rischio di frattura, insufficienza renale cronica, insufficienza epatica, sindromi da malassorbimento, iperparatiroidismo, assunzione di farmaci (antiepilettici, glucocorticoidi, farmaci per l'AIDS, antifungini, colestiramina), pazienti afroamericani e ispanici, donne in gravidanza, anziani con storia di cadute, anziani con storia di fratture non traumatiche, soggetti obesi (BMI>30), malattie granulomatosi (sarcoidosi, tubercolosi, istoplasmosi, coccidiosi, berilliosi, alcuni linfomi), deficit di vitamina D (ridotta esposizione alla luce solare, abbigliamento dettato da codici religiosi, pelle scura etc.). Per quanto riguarda la soglia utile per definire uno stato carenziale nell'anziano non ci sono ancora posizioni condivise da tutti gli autori³⁰. Mentre alcuni studi e linee guida raccomandano di considerare 50 nmol/L (20 ng/ml) come livello minimo di concentrazione ematica di 25(OH)D per assicurare una buona salute dell'osso^{27,31}, altri studi indicano che un dosaggio ematico al di sopra di 60 nmol/L, idealmente 75 nmol/L (30 ng/ml), di 25(OH)D sembra più adeguato a rappresentare la protezione ideale^{22,32,33}. Al di sopra di questa soglia non ci sono chiare evidenze dell'efficacia della supplementazione, che andrebbe effettuata, comunque, sempre su base individuale.

Secondo l'UK National Osteoporosis Guideline Group²⁶ tutti i soggetti con livelli ematici di 25(OH)D ≤ 30 nmol/L dovrebbero essere trattati, mentre tra i 30 e 50 nmol/L il trattamento è raccomandato solo nei pazienti a rischio, e sopra i 50 nmol/L si dovrebbe raccomandare un'adeguata assunzione di vitamina D esclusivamente attraverso la dieta e l'esposizione al sole. A questo riguardo la valutazione di tutte le altre fonti di intake (luce, dieta) della vitamina D è fondamentale prima di iniziare una supplementazione e andrebbe sempre discussa con i pazienti per individuare le strategie più idonee alla protezione e per aumentare la loro compliance²⁷.

L'Endocrine Society³⁴ definisce livelli <20 ng/ml come deficit, e tra 21 e 29 ng/ml come insufficienza.

Per quanto riguarda lo screening, tutti gli esperti sono d'accordo sul fatto che questo non debba essere effettuato su tutta la popolazione, per motivi di sostenibilità economica, ma solo sui pazienti a rischio. L'eventuale monitoraggio dei livelli ematici di 25(OH)D andrebbe effettuato a 3 mesi dall'inizio della supplementazione in soggetti ad alto rischio, secondo l'International Osteoporosis Foundation (IOF)³⁵, mentre, in accordo con altre linee guida, sarebbe più prudente attendere 6 mesi di trattamento prima di eseguire un controllo del livello sierico di 25(OH)D⁶. In pazienti osteoporotici o con pregresse fratture, quando la supplementazione è associata a farmaci antirassorbitivi dell'osso, si può evitare il dosaggio routinario, una volta valutati i criteri di esclusione^{6,30}. Un eventuale dosaggio del calcio sierico andrebbe fatto dopo un mese per smascherare un eventuale iperparatiroidismo primario.

Sulla base del consenso attuale il colecalciferolo è raccomandato come trattamento di scelta a scopo preventivo, mentre sui dosaggi da utilizzare non vi è un accordo unanime⁶. Per quanto riguarda il rischio fratturativo l'Endocrine Society³⁴ e la SIMFER²⁹ suggeriscono che tutti gli adulti di età compresa tra 50-70 e >70 anni siano supplementati con colecalciferolo alla dose di 600-800 UI/die. Tuttavia, per aumentare il livello ematico di 25(OH)D oltre i 30 ng/ml può essere necessario arrivare fino a 1500-2000 UI di supplementazione. Rizzoli *et al.*³³ raccomandano di somministrare almeno 800-1000 UI/die in tutte le donne osteoporotiche con livelli ematici <50 nmol/L, così come in soggetti osteoporotici. La Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada²⁰ raccomanda dosi giornaliere di 800 UI in combinazione con 1000 mg di calcio. La U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)¹⁹ raccomanda invece la supplementazione di 400 UI/die o meno di colecalciferolo in associazione a 1000 mg di calcio per la prevenzione primaria di fratture in donne in età postmenopausale non istituzionalizzate. Secondo le Recommendations dell'American Geriatric Society Consensus Statement²⁷ non si dovrebbe scendere sotto le 600 UI/die perché inefficaci. L'IOF position statement³⁵ raccomanda almeno 800 UI/die di colecalciferolo per gli individui che si espongono regolarmente al sole, che possono essere aumentate fino a 2000 UI/die in soggetti obesi, con osteoporosi o con limitata esposizione alla luce solare (istituzionalizzati, confinati a casa), con sindromi da malassorbimento, e in popolazioni non europee che sono riconosciute come più a rischio di deficit di 25(OH)D (Medio Oriente e sud Asia), compresi gli immigrati che vivono in Europa. Tutti gli Autori sono d'accordo sulla dose massima da non superare (4000

UI/die) per evitare eventuale tossicità da vitamina D.

Per quanto riguarda la prevenzione delle cadute, anche l'American Geriatric Society Consensus Statement raccomanda la supplementazione di vitamina D con almeno 1000 UI/die e di calcio (dosi più frequentemente prescritte 1000-1200 mg/die) in anziani oltre i 65 anni che vivono in comunità²⁷. Altre evidenze di livello 2 sono state riportate sull'efficacia di una supplementazione di almeno 800 UI/die^{19,20}. Secondo Bischoff-Ferrari l'efficacia anticaduta si avrebbe con livelli ematici di 25(OH)D di almeno 60 nmol/L (24 ng/mL), mentre l'efficacia antifratturativa richiederebbe livelli di almeno 75 nmol/L (30ng/mL). Con una supplementazione di 700-1000 UI di vitamina D al giorno e con una buona aderenza alla terapia si dovrebbe ottenere un effetto protettivo per entrambe le condizioni¹⁶.

Infine, in merito alla modalità di somministrazione, sia l'Endocrine Society³⁴ che la SIMFER²⁹ suggeriscono che, in caso di marcato deficit (<10 ng/ml), per riportare il tasso ematico di 25(OH)D alla sufficienza, è possibile trattare i pazienti con 50.000 UI di vitamina D una volta alla settimana per 8 settimane, o l'equivalente di 6000 UI al giorno, oppure con 20 µg/die di calcifediolo³⁶, per raggiungere e mantenere un livello ematico di 25(OH)D superiore a 30 ng/ml, seguito da una terapia di mantenimento di 1500-2000 UI/die. Anche in caso di previsione di trattamento con potenti farmaci anti-riassorbitivi (zoledronato o denosumab) ed in presenza di un marcato deficit di vitamina D è consigliato prima correggere l'ipovitaminosi D nelle modalità suddette, quindi iniziare il trattamento anti-riassorbitivo⁶.

Non sono raccomandate somministrazioni in grande bolo (>300.000 UI) che sembrerebbero addirittura controproducenti per l'aumento del rischio di caduta e quindi di frattura nei tre mesi successivi alla somministrazione². Ricordiamo poi tutta una serie di raccomandazioni sulle modalità di assunzione della vitamina D (non insieme a colestiramina, a cereali ricchi di fibre, meglio durante i pasti). La somministrazione giornaliera, settimanale o mensile dovrebbe essere discussa comunque con i pazienti. In ultimo la somministrazione intramuscolo di vitamina D, che è una modalità impegnativa di somministrazione, dovrebbe essere evitata a favore dell'assunzione orale perchè nella via intramuscolare la biodisponibilità è imprevedibile ed è più lenta la comparsa di replezione⁶.

2.5 Implicazioni per la pratica clinica

Numerose linee guida e raccomandazioni delle principali società scientifiche ed enti istituzionali sono state pubblicate negli anni più recenti per riassumere le evidenze di efficacia, per far fronte all'incertezza

che caratterizza questo ambito terapeutico e per l'impellente necessità di gestire una emergenza sanitaria, come l'aumento delle fratture ed il maggior rischio di mortalità nei soggetti fragili anziani. Si calcola, infatti, che l'incidenza delle fratture di femore aumenterà nel 2015 del 214% nelle donne e del 310% negli uomini². Nonostante la numerosità degli studi condotti i risultati sono ancora controversi. Mentre le principali organizzazioni mondiali (OMS) e nazionali (Institute of Medicine, SIMFER) raccomandano le dosi di assunzione giornaliera di vitamina D e calcio nella dieta in rapporto all'età, non ci sono raccomandazioni specifiche per la prevenzione delle fratture³⁴. Tali incongruenze sono state peraltro discusse in altrettanti studi e le spiegazioni che sono state riportate riguardano essenzialmente il tipo di intervento medico (l'uso di dosaggi troppo bassi di vitamina D, la via di somministrazione orale o in bolo parenterale, ma con intervalli troppo lunghi, l'associazione di calcio, il controllo dell'introito con la dieta, l'assunzione di altri farmaci), problemi relativi ai pazienti (scarsa compliance, età, stato fisico, precedenti cadute, setting dei pazienti, funzione renale, comorbidità) e infine problemi relativi al disegno dello studio (follow up sulla concentrazione della 25 (OH) D, funzione renale, accertamento delle cadute e misura di aderenza dei pazienti agli studi)³.

Ciò nonostante le raccomandazioni che emergono dalla maggior parte delle linee guida, alle quali si rimanda per approfondimenti, sono per lo più univoche e sono a sostegno della supplementazione con vitamina D e calcio in soggetti anziani istituzionalizzati o con fattori di rischio. Tuttavia, come ben evidenziato da un recente studio¹⁵, tali linee guida sono generalmente disattese. In una popolazione inglese di 75 pazienti ammessi in ospedale per frattura di femore solo 7 erano in terapia con vitamina D rispetto alla presenza di livelli sub ottimali di 25(OH)D alla dimissione nel 90% dei pazienti. Sono auspicabili, quindi, ulteriori studi, che siano effettuati con una metodologia valida per meglio identificare il ruolo della vitamina D nel metabolismo scheletrico ed extrascheletrico e nella prevenzione delle fratture da fragilità.

Bibliografia

- Viapiana O, Gatti D, Rossini M, Idolazzi L, Fracassi E, Adami S. Vitamin D and fractures: a systematic review. *Reumatismo*. 2007 Jan-Mar;59(1):15-9.
- Bischoff-Ferrari H, Stähelin HB, Walter P. Vitamin D effects on bone and muscle. *Int J Vitam Nutr Res*. 2011 Jul;81(4):264-72.
- Ringe JD. The effect of Vitamin D on falls and fractures. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012 Apr;243:73-8.
- Lips P1, Bouillon R, van Schoor NM, Vanderschueren D, Verschueren S, Kuchuk N, Milisen K, Boonen S. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Sep;73(3):277-85.

- Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, Atkinson S, Ward L, Moher D, Hanley D, Fang M, Yazdi F, Garrity C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A, Mamaladze V. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evidence report/technology assessment 2007* (158): 1-235.
- Francis R, Aspray T, Fraser W, Gittoes N, Javadi K, Macdonald H, Patel S, Selby P, Tanna N, Bowring C. Vitamin D and Bone Health: A Practical Clinical Guideline for Patient Management, April 2013. www.nos.org.uk/document.doc?id=1352
- Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014; 383 (9912): 146-55.
- Busse B, Bale HA, Zimmermann EA, Panganiban B, Barth HD, Carriero A, Vettorazzi E, Zustin J, Hahn M, Ager JW 3rd, Püschel K, Amling M, Ritchie RO. Vitamin D deficiency induces early signs of aging in human bone, increasing the risk of fracture. *Sci Transl Med*. 2013 Jul 10;5(193):193ra88.
- Seitz S, Koehne T, Ries C, De Novo Oliveira A, Barvencik F, Busse B, Eulenburg C, Schinke T, Püschel K, Rueger JM, Amling M, Pogoda P. Impaired bone mineralization accompanied by low vitamin D and secondary hyperparathyroidism in patients with femoral neck fracture. *Osteoporos Int*. 2013 Feb;24(2):641-9.
- Rosen CJ. Vitamin D supplementation: bones of contention. *Lancet*. 2014 Jan 11;383(9912):108-10.
- Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D (2009). Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD000227.
- Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in postmenopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 14;4:CD000227.
- Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, Mauck KF, Stuart LM, Lane MA, Abu Elnour NO, Erwin PJ, Hazem A, Puhon MA, Li T, Montori VM. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun;97(6):1871-80.
- Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1415-23. *Epub* 2007 Jan 30.
- Bryson DJ, Nichols JS, Ford AJ, Williams SC. The incidence of vitamin D deficiency amongst patients with a femoral neck fracture: are current bone protection guidelines sufficient? *Acta Orthop Belg*. 2013 Aug;79(4):470-3.
- Bischoff-Ferrari HA. Vitamin D and fracture prevention. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Feb;38(1):107-13.
- Isaia GI, 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. *Epub* 2003 Jul 11.
- Looker AC. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of major osteoporotic fractures in older U.S. adults. *J Bone Miner Res*. 2013 May;28(5):997-1006.
- Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force*. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013 May 7;158(9):691-6.
- Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, Atkinson SA, Josse RG, Feldman S, Kline GA, Rosen C; Guidelines Committee of the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ*. 2010 7;182(12):E610-8.
- Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. "The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis". *Lancet Diabetes Endocrinol*, published on line January 2014.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Oray EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, Wark J, Jack-

- son RD, Cauley JA, Meyer HE, Pfeifer M, Sanders KM, Stähelin HB, Theiler R, Dawson-Hughes B (July 2012). "A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention". *N. Engl. J. Med.* 367 (1): 40-9.
23. Holvik K, Ahmed LA, Forsmo S, Gjesdal CG, Grimnes G, Samuelsen SO, Schei B, Blomhoff R, Tell GS, Meyer HE. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict hip fracture in the elderly: a NOREPOS study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Aug;98(8):3341-50.
 24. De Koning L, Henne D, Hemmelgarn BR, Woods P, Naugler C. Non-linear relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent hip fracture. *Osteoporos Int.* 2013 Jul;24(7):2061-5.
 25. Cauley JA, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Robbins JA, Rodabough RJ, Chen Z, Johnson KC, O'Sullivan MJ, Jackson RD, Manson JE. Calcium plus vitamin D supplementation and health outcomes five years after active intervention ended: the Women's Health Initiative. *J Womens Health (Larchmt).* 2013 Nov;22(11):915-29.
 26. Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, McCloskey EV, Reid DM, Selby P; National Osteoporosis Guideline Group. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas.* 2013 Aug;75(4):392-6
 27. Recommendations Abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on Vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 62:147-152, 2014.
 28. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Stähelin HB, Bazemore MG, Zee RY *et al.* Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291(16):1999-2006.
 29. Raccomandazioni SIMFER Approccio globale riabilitativo al paziente con Osteoporosi Volume 27 Suppl. 1 Capitolo 4, APRILE 2013 - GIORNALE ITALIANO DI MEDICINA RIABILITATIVA - MR
 30. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, Scillitani A, Giusti A, Rossini M, Gatti D, Nuti R, Minisola S. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency *Reumatismo*, 2011; 63 (3): 129-147.
 31. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3):266-281.
 32. IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: DT-NAP; 2011.
 33. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, Kaufman JM, Ringe JD, Weryha G, Reingster JY. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013 Apr;29(4):305.
 34. 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.
 35. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010 Jul;21(7):1151-4.
 36. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, Sidelnikov E, Willett WC, Edel JO, Stähelin HB, Wolfram S, Jetter A, Schwager J, Henschkowski J, von Eckardstein A, Egli A. Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *J Bone Miner Res.* 2012 Jan;27(1):160-9.

RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato uno screening per la valutazione del deficit della vitamina D solo negli individui a rischio (C).
- L'associazione di Vitamina D e calcio riduce il rischio, seppure in maniera lieve, di frattura d'anca, in particolare in popolazioni ad alto rischio (pazienti istituzionalizzati) (A).
- La Vitamina D da sola non è efficace nella prevenzione della frattura d'anca (A).
- L'associazione di Vitamina D e calcio riduce significativamente l'incidenza di nuove fratture non vertebrali e in misura minore di nuove fratture vertebrali (A).
- La supplementazione di Vitamina D con o senza calcio è efficace nel migliorare la funzione e la forza della muscolatura prossimale riducendo il rischio di caduta (B).

Capitolo 3

Vitamina D ed osteoartrosi

M.G. Benedetti, G.L. Mauro

3.1 Ipotesi patogenetiche sul ruolo della vitamina D nell'Osteoartrosi

Nonostante la patogenesi dell'osteoartrosi (OA) non sia ancora del tutto chiarita, le più recenti evidenze supportano la teoria che uno squilibrio del rimodellamento osseo subcondrale in risposta a stimoli meccanici inappropriati possa avviare il processo degenerativo della cartilagine ed il coinvolgimento della membrana sinoviale^{1,2}.

È stato suggerito che livelli ematici insufficienti di 25(OH)D possano svolgere un ruolo essenziale nella insorgenza e nella progressione dell'OA di ginocchio³. Tale ruolo si esplicherebbe attraverso l'azione della 25(OH)D sulle molecole associate ai processi chiave degenerativi e riparativi che nell'osteoartrosi interessano la cartilagine stessa. I recettori della vitamina D (VDR), presenti in molti tessuti, si trovano anche nei condrociti. È stato dimostrato che la vitamina D stimola la sintesi dei proteoglicani dalla cartilagine matura in vivo e questo indica il suo ruolo attivo sul metabolismo cartilagineo⁴.

In modelli animali di ratto è stato dimostrato che la vitamina D ha un ruolo protettivo durante l'insorgenza dell'OA⁵. Per quanto riguarda il meccanismo di azione è stato riportato un effetto down-regolatore dell'1,25(OH)2D3 in colture di cellule macrofagiche sui Toll-like receptor (in particolare TLR-2 e TLR-4, presenti nei condrociti osteoartrosici). Monociti in coltura, esposti a 1,25(OH)2D3 ridurrebbero la sintesi di Tumor Necrosis Factor α (TNF- α). In donne sane la concentrazione di questo mediatore sarebbe negativamente correlata alla concentrazione di 25(OH)D⁶. Tuttavia, non è chiaro se l'effetto protettivo dei livelli ematici di 25(OH)D sull'OA sia dovuto ad una modulazione di TLRs, citochine e metallo proteinasi (MMPs) a livello trascrizionale o alla modulazione dell'espressione del VDR, associata all'espressione di MMP-3 nella cartilagine osteoartrosica e alla up-regolazione delle citochine infiammatorie. Durante l'induzione di OA nel modello di ratto, la via del segnale TLR-4 sarebbe coinvolta nell'espressione di MMP-3, IL-1b e TNF- α . La modulazione della regolazione dell'espressione di MMP-3 nella cartilagine osteoartrosica porterebbe ad un'ipertrofia della cartilagine stessa, al suo sfilacciamento, fibrillazione e rugosità della superficie, formazione di osteofiti

che aumentano di volume con la progressione della malattia. Nel ratto, la supplementazione con 1,25(OH)2D3 avrebbe un effetto protettivo nell'ampiezza della lesione dei condili, nella fase di induzione del danno artrosico, che però non si mantiene nella fase di progressione della patologia, come confermato anche da Heidari *et al.*³. Questa risposta bifasica sarebbe giustificata dal ruolo preminente della flogosi, legata a stimoli meccanici ripetuti, solo nella fase di induzione dell'OA, ma non nella fase di progressione della stessa⁵. Tale effetto dipenderebbe comunque anche da altri fattori di attivazione dello stato cellulare e dall'infiammazione⁷. È stato ipotizzato che le citochine proinfiammatorie mediano, attraverso un'iperattivazione dell'1 α -idrossilasi, il decremento del tasso ematico di 25(OH)D, in particolare nei soggetti con artroprotesi di ginocchio. Tali ipotesi sottolineano la necessità di ricorrere alla supplementazione con vitamina D (colecalfiferolo o calcifediolo) prima che insorga il danno cartilagineo.

Inoltre, la relazione che intercorre tra osteoartrosi e riduzione della densità minerale ossea suggerisce che il gene VDR possa essere associato ad entrambe le patologie. Il polimorfismo di questo gene potrebbe d'altra parte spiegare la conflittualità degli studi sul rapporto tra 25(OH)D e osteoartrosi. In realtà il primo studio⁸ che ha tentato di esaminare l'associazione tra gonartrosi radiografica, livelli di vitamina D e polimorfismo del gene VDR non ha prodotto risultati significativi se non una lieve correlazione tra dolore al ginocchio e polimorfismo del VDR. Un'associazione importante tra osteoartrosi radiografica del ginocchio (ROA) e genotipo del VDR è stata trovata da Uitterlinden *et al.*⁹. Il gene VDR, vicino peraltro al gene COL2A1, sarebbe coinvolto nel meccanismo di regolazione dello sviluppo di osteofiti. Una recentissima metanalisi¹⁰ ha, a questo proposito, confermato una significativa associazione tra polimorfismi ApaI del gene VDR e suscettibilità all'OA nella popolazione asiatica, mentre non ci sarebbe alcun rapporto nella popolazione europea.

Una recente revisione della letteratura¹¹ riporta conclusioni discordanti da precedenti studi riguardo l'associazione tra polimorfismo del VDR e malattie del tessuto cartilagineo in quanto, anche se molti lavori riportavano un'associazione con la degenerazione discale e altri con l'osteo-

artrosi, nessuna relazione era stata trovata con i livelli ematici di 25(OH)D.

Le ipotesi formulate sarebbero confermate dai lavori che dimostrano, invece, una significativa associazione tra deficit di 25(OH)D e progressione dell'artrosi¹¹, lesioni della cartilagine¹² e bassa densità minerale ossea¹³.

Tuttavia, il rapporto tra livelli ematici di 25(OH)D, densità ossea e OA non è ancora chiaro e la convinzione generale che l'OA "protegga" dall'osteoporosi non è più così surrogata dalle evidenze. È stato infatti riportato¹⁴ che nel 74% di una popolazione di donne con coxartrosi era presente sia un basso BMD con segni di elevato turnover osseo sia un'insufficienza di 25(OH)D. In analogia con questo studio, una stretta correlazione tra bassi livelli ematici di 25(OH)D e basso BMD è stata trovata anche in pazienti con gonartrosi, indipendentemente da altri fattori confondenti come sesso, età, BMI, dolore, attività fisica e gravità della malattia².

Un'altra ipotesi suggestiva vede l'insufficienza di 25(OH)D coinvolta sia nel meccanismo infiammatorio delle citochine ma soprattutto nella determinazione di un'ipostenia del quadricipite, entrambi fattori rilevanti nella patogenesi della osteoartrosi¹⁵. La debolezza del quadricipite secondo i più recenti studi^{16,17} giocherebbe un ruolo fondamentale nell'OA di ginocchio, minimizzando l'assorbimento dell'impatto meccanico e innescando la cascata infiammatoria. Lo studio di Barker *et al.*¹⁵ conferma una stretta associazione tra concentrazione di 25(OH)D e ipostenia del quadricipite in pazienti con gonartrosi. In questo studio la concentrazione delle citochine non sarebbe correlata ai livelli di vitamina D, mentre il riscontro di un aumento del g-tocoferolo suggerisce che questo potrebbe giocare un ruolo importante come antiinfiammatorio in soggetti con carenza di 25(OH)D.

Infine, uno studio recente¹⁸ ha affrontato il rapporto tra 25(OH)D e sistema dell'ossido di azoto (NO), una molecola con un ruolo ancora non chiaro nella patogenesi dell'OA, riportando un'azione protettiva della vitamina D proprio attraverso l'aumento della produzione di NO nei condrociti.

3.2 Evidenze cliniche sulla correlazione tra vitamina D ed Osteoartrosi di ginocchio

Tra i lavori a sostegno di una stretta connessione tra vitamina D e osteoartrosi, McAlindon *et al.*⁴ nello studio Framingham, in un campione di 556 pazienti con osteoartrosi di ginocchio, hanno dimostrato che un basso livello di 25(OH)D (<74nmol/l) comportava, nel terzile più basso rispetto al terzile più alto, un rischio di 2,9 volte maggiore di progressione della gonartrosi misurata radiograficamente con la classificazione di Kellgren-Lawrence.

Sempre McAlindon *et al.*¹⁹, però, in uno studio successivo sugli effetti della supplementazione con colecalciferolo per due anni (a dose tale da elevare la concentrazione sierica oltre i 36 ng/ml) sul dolore al ginocchio e sul volume cartilagineo in pazienti con osteoartrosi sintomatica non hanno trovato un effetto positivo di tale supplementazione. Al fine di spiegare il risultato scadente, sono stati presi in considerazione alcuni aspetti metodologici quali la durata della supplementazione, che potrebbe essere stata troppo breve, la gravità severa (Kellgren Lawrence 4) della gonartrosi considerata e, infine, la modalità usata per la misura del volume della cartilagine.

Bischoff-Ferrari *et al.*²⁰ sempre nello studio Framingham su 228 pazienti hanno descritto l'associazione tra livelli ematici di 25(OH)D e densità minerale ossea in presenza di gonartrosi attraverso un modello di regressione lineare aggiustato per età, sesso, BMI, dolore al ginocchio, attività e gravità della malattia, trovando un'associazione positiva tra vitamina D e BMI indipendente dagli altri fattori considerati. Ding *et al.*²¹ hanno studiato i livelli ematici di 25(OH)D e la durata all'esposizione solare in rapporto al dolore al ginocchio, al volume e alla presenza di alterazioni della cartilagine attraverso RMN, e hanno evidenziato un'associazione positiva tra esposizione alla luce solare e volume della cartilagine. Un livello ematico di 25(OH)D inferiore a 50nmol/l è risultato significativamente associato ad un aumento del restringimento dello spazio articolare in pazienti anziani, in particolare donne e in pazienti con gonartrosi radiografica e dolore al ginocchio.

Bergink *et al.*¹³ nello studio Rotterdam hanno indagato i livelli di vitamina D e la densità minerale ossea fino ad un follow up di 6,5 anni. Nel terzile più alto di 25(OH)D la progressione radiografica della gonartrosi si era verificata nel 5,1% dei pazienti contro il 12,6 % del terzile più basso. Inoltre, in associazione con l'incidenza di osteoartrosi, era presente una relazione significativa tra 25(OH)D e densità minerale ossea. La presenza di gonartrosi radiografica era associata ad una bassa densità minerale ossea a livello della colonna lombare al controllo basale, alla ridotta assunzione di 25(OH)D e alla sua concentrazione ematica.

Heidari *et al.*³ in 148 pazienti con gonartrosi rispetto a 150 controlli con la stessa età media di 60 anni hanno individuato un basso livello ematico di 25(OH)D nel sottogruppo di pazienti artrosici con età inferiore a 60 anni, dopo aggiustamento dei risultati per età e sesso, e suggeriscono l'importanza di rilevare la concentrazione di 25(OH)D in pazienti con segni iniziali di gonartrosi. Oltre ad una stretta relazione degli effetti della vitamina D con l'età, dovuta al fatto che in soggetti giovani la

carezza di 25(OH)D può avere effetti più dannosi sul rimodellamento osseo che non in persone più anziane, Heidari *et al.*³ sottolineano anche che nei soggetti obesi, più frequentemente affetti da gonartrosi, può essere presente una ridotta disponibilità di 25(OH)D ematica, legata ad un sequestro a livello del tessuto adiposo della vitamina D.

Anche la razza potrebbe influenzare il rapporto tra vitamina D e gonartrosi. Glover *et al.*²² hanno dimostrato che il deficit di 25(OH)D può essere un fattore di rischio per l'incremento del dolore da gonartrosi in americani di razza nera. Allo stesso modo Abu el Maaty *et al.*²³ hanno trovato una correlazione tra livelli subottimali di 25(OH)D ed incidenza di gonartrosi postmenopausale in donne egiziane.

In antitesi ai lavori sopra riportati che sostengono un ruolo della vitamina D nell'incidenza e nella progressione dell'osteoartrosi di ginocchio, altri studi non hanno trovato associazioni di rilievo. Konstari *et al.*²⁴ in uno studio prospettico a 22 anni di follow up su 805 pazienti, misurando i livelli ematici di 25(OH)D, non hanno trovato alcuna relazione con la predizione del rischio di osteoartrosi di ginocchio e di anca diagnosticate clinicamente. Tra quelli esplorati, il fattore stagionale ha dimostrato di essere un potente modulatore di vitamina D e questo effetto merita di essere approfondito in studi futuri.

Tauber *et al.*²⁵ hanno riportato un livello inferiore di 25(OH)D in pazienti in attesa di ricevere una protesi di ginocchio o osteotomia tibiale rispetto ad un gruppo di pazienti con coartrosi. Tuttavia tale differenza non era più significativa quando i dati venivano corretti per comorbidità.

Hunter *et al.*²⁶ in un ampio studio caso-controllo su 1.644 femmine gemelle caucasiche di età compresa tra 24-79 anni hanno dimostrato un maggiore turnover osseo, un aumento dell'ormone paratiroidico ed una riduzione della concentrazione ematica di 25(OH)D nel gruppo con gonartrosi e osteofiti, valutati radiograficamente, rispetto al gruppo che non presentava formazione di osteofiti. Anche in questo caso però, dopo aggiustamento per età, indice di massa corporea e familiarità, tutte le differenze scomparivano ad eccezione di un aumento significativo di deossipiridinolina urinaria.

Felson *et al.*²⁷ in due differenti studi, il Framingham e il Boston, non sono riusciti ad individuare un'associazione significativa tra il peggioramento radiografico della gonartrosi e il livello di 25(OH)D, probabilmente per insufficiente potenza del campione.

Breijawi *et al.*²⁸, studiando i livelli ematici di 25(OH)D e la densità minerale ossea della colonna lombare e del femore in 117 pazienti con un'età media di 68-70 anni, di cui 68 avevano una protesi di ginocchio e 49 avevano una protesi d'anca, non han-

no individuato alcuna correlazione tra i due parametri studiati.

Reid *et al.*²⁹, esaminando la concentrazione ematica di 25(OH)D e di proteina C reattiva in 33 pazienti sottoposti a protesi totale di ginocchio preoperatoriamente e postoperatoriamente per 5 giorni e dopo 3 mesi, hanno notato una progressiva riduzione della 25 (OH) D ed un aumento della proteina C reattiva sia postoperatoriamente che al follow up, suggerendo, comunque, che la misura dello status vitaminico D in pazienti con uno stato infiammatorio, come quello indotto dalla chirurgia, è da considerare di scarsa affidabilità.

Anche secondo altri recenti studi^{30,31}, il livello ematico di 25(OH)D non sembra essere correlato alla gravità della gonartrosi, al grading radiografico e soprattutto alla valutazione funzionale.

3.3 Vitamina D e outcome dopo artroprotesi di anca e ginocchio

Alcuni studi hanno affrontato i possibili effetti di un'insufficienza di vitamina D sull'outcome dopo artroprotesi di anca o ginocchio. Secondo Jansen *et al.*³², a distanza di 6 mesi dall'intervento di artroprotesi di ginocchio per grave gonartrosi, l'insufficienza di 25 (OH) D non è risultata correlata all'outcome funzionale postoperatorio, misurato con il Knee Society Score-KSS.

Analogamente Unnanuntana *et al.*³³ non hanno trovato alcuna correlazione tra livelli di vitamina D preoperatori e stato funzionale dopo artroprotesi d'anca. Solo Nawaby *et al.*³⁴ riportano che pazienti con deficit di 25(OH)D avevano punteggi funzionali preoperatori inferiori e minore probabilità di ottenere un risultato funzionale eccellente dopo protesi totale d'anca.

3.4 Vitamina D e altre localizzazioni osteoartrosiche

Per l'esiguità degli studi effettuati vi sono al momento prove insufficienti o limitate per l'associazione tra vitamina D e l'osteoartrosi delle mani³⁵ o dell'anca^{28, 34, 36, 37}.

3.5 Implicazioni per la pratica clinica

Una recente revisione sistematica¹⁷ sintetizza bene il complesso stato dell'arte riguardo ai rapporti tra vitamina D ed osteoartrosi. Pur considerando i limiti metodologici degli studi esaminati nella revisione, questa riporta modeste evidenze che bassi livelli ematici di 25(OH)D siano correlati ad una maggiore probabilità di progressione della gonartrosi quando questa venga misurata radiograficamente come assottigliamento dello spazio articolare, e definita come l'aumento di un punto alla classificazione di Kellgren e Lawrence. Non ci sono, invece, evidenze che la vitamina D sia associata

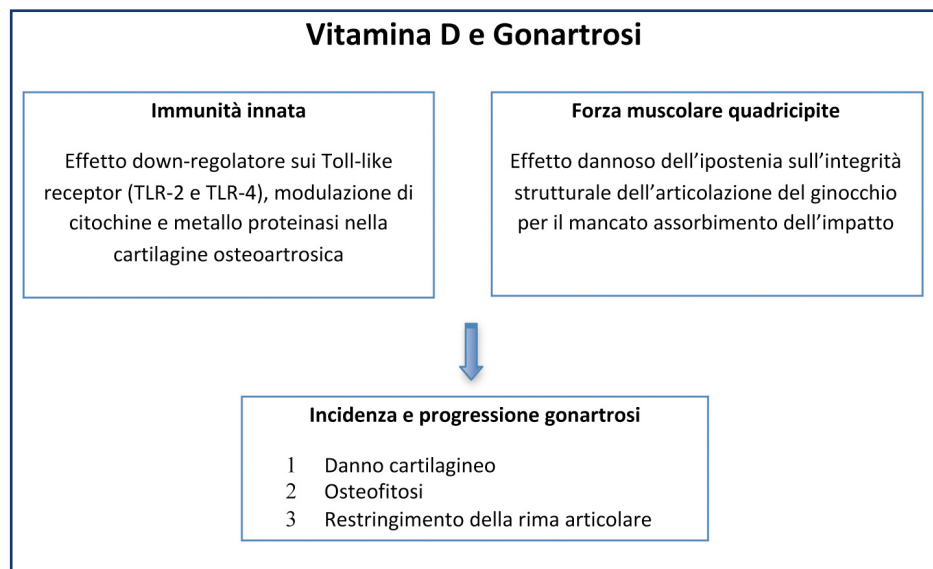


Figura 3.1. Fattori coinvolti nella genesi e nella progressione dell'osteoartrite.

all'incidenza di osteoartrite di ginocchio valutata radiograficamente, quando questa venga definita in base sia all'assottigliamento della rima articolare che alla presenza di osteofiti.

Una più forte evidenza di associazione tra vitamina D e usura della cartilagine esiste invece quando, per la misura di questa, si consideri insieme la presenza radiografica di restringimento della rima articolare e di variazioni di volume della cartilagine alla RMN. Infatti, la valutazione radiografica del restringimento dell'interlinea articolare da sola non sarebbe sufficientemente sensibile a cogliere eventuali cambiamenti nel tempo dello stato della cartilagine e dell'osso subcondrale, che, invece, la RMN misura in modo diretto, molto più accurato e affidabile²¹.

Sarebbe, invece, molto limitata l'evidenza che la vitamina D sia correlata all'incidenza e alla prevalenza di sintomi dell'osteoartrite. Pur avendo la vitamina D in teoria un effetto antiinfiammatorio mediato dalla regolazione dell'attività dei macrofagi e delle citochine, ci sono al momento scarse evidenze a favore dell'efficacia della vitamina D sulla riduzione dei sintomi.

In conclusione, come è evidente da questa rassegna, nonostante l'enorme incremento di studi (prevalentemente longitudinali) negli ultimi anni in quest'ambito, i risultati sono ancora molto confusi, non esistono linee guida e, pertanto, altri studi si ritengono indispensabili (Fig. 3.1).

Bibliografia

1. Brandt KD, Dieppe P, Radin EL. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008 Aug;34(3):531-59
2. Christodoulou S, Goula T, Ververidis A, Drosos G. Vitamin D and bone disease. *Biomed Res Int.* 2013;2013:396541.
3. Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K. Association between serum vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. *Int Orthop.* 2011 Nov;35(11):1627-31.
4. McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, Hannan MT,

5. K. Sadeghi, B. Wessner, U. Laggner *et al.*, "Vitamin D3 downregulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns," *European Journal of Immunology*, vol. 36, no. 2, pp. 361-370, 2006.
6. Peterson CA, Heffernan ME. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women. *Journal of Inflammation*, vol. 5, p. 10, 2008.
7. Henriksen VT, Rogers VE, Rasmussen GL, Trawick RH, Momberger NG, Aguirre D, Barker T. Pro-inflammatory cytokines mediate the decrease in serum 25(OH)D concentrations after total knee arthroplasty? *Med Hypotheses.* 2014 Feb;82(2):134-7.
8. Muraki S, Dennison E, Jameson K, Boucher BJ, Akune T, Yoshimura N, Judge A, Arden NK, Jawaid K, Cooper C. Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011 Nov;19(11):1301-6.
9. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Odling E, Du-jin CM, Hofman A, Birkenhäger JC, van Leeuwen JP, Pols HA. Vitamin D receptor genotype is associated with radiographic osteoarthritis at the knee. *J Clin Invest.* 1997 Jul 15;100(2):259-63.
10. Zhu ZH, Jin XZ, Zhang W, Chen M, Ye DQ, Zhai Y, Dong FL, Shen CL, Ding C. Associations between vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis: an updated meta-analysis. *Rheumatology.* 2014 Feb 4.
11. Colombini A, Cauci S, Lombardi G, Lanteri P, Croiset S, Brayda-Bruno M, Banfi G. Relationship between vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms, vitamin D status, osteoarthritis and intervertebral disc degeneration. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013 Nov;138:24-40.
12. Malas FU1, Kara M, Aktekin L, Ersöz M, Özçakar L. Does vitamin D affect femoral cartilage thickness? An ultrasonographic study. *Clin Rheumatol.* 2013 Nov 13. [Epub ahead of print]
13. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP *et al.* Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: the Rotterdam study. *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 230-237.
14. Mäkinen TJ, Alm JJ, Laine H *et al.* The incidence of osteopenia and osteoporosis in women with hip osteoarthritis scheduled for cementless total joint replacement. *Bone* 2007; 40: 1,041-1,047.
15. Barker T, Henriksen VT, Rogers VE, Aguirre D, Trawick RH, Lynn Rasmussen G, Momberger NG. Vitamin D deficiency associates with -tocopherol and quadriceps weakness but not inflammatory cytokines in subjects with knee osteoarthritis. *Redox Biol.* 2014, 19;2:466-74.

16. Bennell KL, Wrigley TV, Hunt MA, Lim BW, Hinman RS. Update on the role of muscle in the genesis and management of knee osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013 Feb;39(1):145-76.
17. Cao Y, Winzenberg T, Nguo K, Lin J, Jones G, Ding C. Association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Jul;52(7):1323-34.
18. Abu El Maaty MA, Hanafi RS, El-Badawy S, Gad MZ. Interplay of vitamin D and nitric oxide in postmenopausal knee osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res.* 2013 Dec 29. [Epub ahead of print]
19. McAlindon T, LaValley M, Schneider E, Nuite M, Lee JY, Price LL, Lo G, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D supplementation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013 Jan 9;309(2):155-62.
20. Bischoff-Ferrari HA, Zhang Y, Kiel DP, Felson DT. Positive association between serum 25-hydroxyvitamin D level and bone density in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 821-826.
21. Ding C, Cicuttini F, Parameswaran V, Burgess J, Quinn S, Jones G. Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults: the Tasmanian older adult cohort study. *Arthritis Rheum.* 2009 May;60(5):1381-9.
22. Glover TL, Goodin BR, Horgas AL, Kindler LL, King CD, Sibille KT, Peloquin CA, Riley JL 3rd, Staud R, Bradley LA, Fillingim RB. Vitamin D, race, and experimental pain sensitivity in older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 Dec;64(12):3926-35.
23. Abu el Maaty MA, Hanafi RS, El Badawy S, Gad MZ. Association of suboptimal 25-hydroxyvitamin D levels with knee osteoarthritis incidence in postmenopausal Egyptian women. *Rheumatol Int.* 2013 Nov;33(11):2903-7.
24. Konstari S, Paananen M, Heliövaara M, Knekt P, Marniemi J, Impivaara O, Arokoski J, Karpainen J. Association of 25-hydroxyvitamin D with the incidence of knee and hip osteoarthritis: a 22-year follow-up study. *Scand J Rheumatol.* 2012 Mar;41(2):124-31.
25. Tauber C, Noff M, Noff D *et al.* Blood levels of vitamin D metabolites in gonarthrosis. *Arch Orthop Trauma Surg* 1991; 110: 109-111.
26. Hunter DJ1, Hart D, Snieder H, Bettica P, Swaminathan R, Spector TD. Evidence of altered bone turnover, vitamin D and calcium regulation with knee osteoarthritis in female twins. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Nov;42(11):1311-6. Epub 2003 Jul 16.
27. Felson DT, Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Sack B, Guermazi A, Hunter DJ, Amin S, Rogers G, Booth SL. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. *Arthritis Rheum.* 2007 Jan;56(1):129-36.
28. Breijawi N, Eckardt A, Pitton MB *et al.* Bone mineral density and vitamin D status in female and male patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Eur Surg Res* 2009; 42: 1-10.
29. Reid D, Toole BL, Knox S *et al.* The relation between acute changes in systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 1,006-1,011.
30. Al-Jarallah KF, Shehab D, Al-Awadhi A, Nahar I, Haider MZ, Moussa MA. Are 25(OH)D levels related to the severity of knee osteoarthritis and function? *Med Princ Pract.* 2012;21(1):74-8.
31. Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, Singh A, Natu SM, Agarwal S, Srivastava RN. Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: a randomized controlled pilot trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Nov;471(11):3556-62.
32. Jansen JA, Haddad FS. High prevalence of vitamin D deficiency in elderly patients with advanced osteoarthritis scheduled for total knee replacement associated with poorer preoperative functional state. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013 Nov;95(8):569-72.
33. Unnanuntana A, Saleh A, Nguyen JT, Sculco TP, Cornell CN, Mancuso CA, Lane JM. Low vitamin D status does not adversely affect short-term functional outcome after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013 Feb;28(2):315-322.e2
34. Nawabi DH, Chin KF, Keen RW, Haddad FS. Vitamin D deficiency in patients with osteoarthritis undergoing total hip replacement: a cause for concern? *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92: 496-499.

35. Kalichman L, Kobylansky E. Association between circulatory levels of vitamin D and radiographic hand osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2012 Jan;32(1):253-7.
36. Chaganti RK1, Parimi N, Cawthon P, Dam TL, Nevitt MC, Lane NE. Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: the osteoporotic fractures in men study. *Arthritis Rheum.* 2010 Feb;62(2):511-4.
37. Lane NE, Gore LR, Cummings SR, Hochberg MC, Scott JC, Williams EN, Nevitt MC. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis: a longitudinal study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arthritis Rheum.* 1999 May;42(5):854-60.

RACCOMANDAZIONI

- La vitamina D ha un ruolo nel controllo di alcune vie dell'immunità innata e nell'ipostenia del quadricipite, fattori rilevanti nella patogenesi dell'osteoartrosi del ginocchio (C).
- Bassi livelli di 25(OH)D sono associati ad una aumentata progressione radiografica dell'OA (C).
- L'ipovitaminosi D è associata ad alterazioni cartilaginee evidenziabili mediante studi di imaging nell'artrosi del ginocchio (C).
- L'ipovitaminosi D non è associata ad altre localizzazioni osteoartrosiche (C).

Capitolo 4

Vitamina D ed attività muscolare

G. Iolascon, A. Moretti, M.T. Giamattei

4.1 Introduzione

Negli ultimi anni molta ricerca scientifica è stata rivolta all'analisi dell'attività della vitamina D non legata al metabolismo osseo. In particolare di massimo interesse è stato giudicato lo studio degli effetti delle variazioni della concentrazione sierica di 25-OH D sulla funzione muscolare.

L'ipotesi che la vitamina D potesse avere un ruolo sulla attività muscolare derivava, innanzitutto, da considerazioni cliniche, già esposte molto tempo fa, che riguardavano il bambino affetto da grave carenza di vitamina D, malattia nota come rachitismo. I bambini che ne erano affetti manifestavano, accanto alle tipiche deformità scheletriche, una marcata debolezza muscolare associata o meno a variazioni del tono.

Il rachitismo era una malattia comune in molti paesi europei, in particolare nordici. La rappresentazione pittorica di Gesù Bambino nell'arte rinascimentale fiamminga e tedesca ci mostra un infante che ha, molto spesso, un habitus che oggi definiremmo rachitico (arti inferiori deformate e addome globoso)¹ (Fig. 4.1), a conferma della grande frequenza della patologia in quell'epoca ed in quei paesi.

Benchè la descrizione clinica abbastanza accurata del rachitismo sia stata fatta da Glisson nel 1660², la prima descrizione della compromissione muscolare in corso di rachitismo ci è stata fornita da Hagen-

bach-Burckhardt nel 1904³ e successivamente da Bing⁴, che coniarono il termine di "miopatia rachitica", sottolineando il dato clinico della marcata astenia del bambino rachitico dovuta, a loro parere, a vari fattori quali il non uso, il dolore periostale e il danno neurale che conducevano ad un alterato metabolismo del muscolo. Qualche decennio dopo Peitsara⁵ formulò una prima teoria sulla fisiopatologia del danno muscolare da rachitismo, ipotizzando un predominante ruolo nell'alterazione della concentrazione di esteri fosforici nel tessuto muscolare. Egli non fu in grado, però, di definire esattamente il ruolo dell'iperparatiroidismo secondario presente nei soggetti ipovitaminosici. Era, infatti, già noto, che l'iperparatiroidismo primitivo poteva condurre ad una significativa debolezza muscolare. Mandl, nel 1926, aveva descritto il caso clinico di un'asportazione di adenoma paratiroideo in un tassista viennese che era incapace, prima dell'intervento, di sollevare le gambe dal letto e che, dopo la rimozione dell'adenoma, recuperò completamente la forza muscolare. Patten *et al.*⁶ per primi parlarono di una compromissione neuromuscolare in corso di iperparatiroidismo, caratterizzata da un'atrofia muscolare preferenziale per le fibre di tipo II, in assenza di alterazioni tipiche di una miopatia primitiva (necrosi o degenerazione delle fibre muscolari e proliferazione del tessuto connettivo endomisiale). All'elettromiografia, tali pazienti, presentavano potenziali d'azione dell'unità motoria ridotti di durata ed ampiezza, con accentuazione dei potenziali polifasici in seguito a contrazione muscolare volontaria, ad indicare una riduzione numerica delle unità motorie. La scoperta successiva della presenza del recettore della vitamina D sulle fibre muscolari ha aperto nuovi orizzonti nella comprensione del meccanismo d'azione primario della vitamina D su queste cellule.

4.2 Meccanismi molecolari dell'azione della vitamina D nel muscolo

Come in altre cellule bersaglio, l'azione della vitamina D a livello muscolare si esplica attraverso meccanismi a lungo e a breve termine che coinvolgono rispettivamente pathway genomiche e non genomiche⁷. Nel primo meccanismo, la vitamina D stimola la proliferazione e la differenziazione delle cellule muscolari attraverso la trascrizione genica a livello del DNA

dei mioblasti, che induce un incremento della sintesi di proteine specifiche del tessuto muscolare, quali la miosina e le proteine leganti il calcio. L'1,25(OH)2D3 induce la traslocazione delle MAPK attivate (ERK1/2) nel nucleo, che fosforilano i fattori di trascrizione Elk e CREB, coinvolti nell'espressione dei geni che mediano gli effetti dell'ormone sulla proliferazione delle cellule muscolari⁸. La via genomica è coinvolta anche nel processo di differenziazione dei mioblasti in miotubi, che viene favorito dall'attivazione dell'Akt da parte della vitamina D.

La via non genomica è coinvolta nella regolazione rapida del sistema calcio-mediato di secondi messaggeri legato alla trasduzione del segnale, che induce la crescita delle fibre muscolari scheletriche. L'azione non genomica della vitamina D è legata alla sua interazione con un recettore di membrana (mVDR) con conseguente stimolazione della adenilato-ciclastasi e delle fosfolipasi C, D e A2 ed attivazione della cascata delle MAPK. Secondo Boland, la 1,25(OH)2D3 eserciterebbe la sua azione a livello muscolare principalmente attraverso la via non-genomica che, agendo sui canali voltaggio dipendenti SOC/TRCP3 (SOC, Store-Operated Ca²⁺; TRCP3, Transient Receptor Potential-Canonical 3), regola i livelli intracellulari di calcio⁹. La carenza di vitamina D potrebbe essere correlata alla debolezza muscolare riducendo l'ingresso di calcio all'interno della cellula che altera la contrattilità delle fibre muscolari.

La vitamina D, quindi, agirebbe sul muscolo scheletrico a 2 livelli: sulla contrazione muscolare in risposta ai flussi di calcio intracellulari (risposta rapida)¹⁰ e sulla regolazione di forza muscolare e trofismo delle fibre di tipo II (risposta a lungo termine)¹¹.

Le pathway genomiche e non genomiche attraverso cui la vitamina D esplica i suoi effetti biologici sul muscolo, sono mediate dall'interazione dell'ormone con il suo recettore (VDR), presente a livello nucleare nel primo caso e sulla membrana sarcoplasmatica nel caso della via non genomica¹². L'individuazione del VDR in mioblasti di cellule di ratto nel 1985, ha introdotto in letteratura l'ipotesi di un'azione della vitamina D in tessuti extrascheletrici¹³. Successivamente, il VDR è stato descritto su cellule di tessuti come quelle del muscolo liscio, del muscolo cardiaco, del fegato, dei polmoni, del colon, delle gonadi e della cute¹⁴ ed è stato isolato anche dal muscolo scheletrico umano^{15,16}.

L'interazione tra la vitamina D e il suo recettore, può essere efficacemente studiata in topi knockout per il VDR. In questi animali di laboratorio si assiste ad un ritardo di accrescimento, osteomalacia, ipocalcemia ed iperparatiroidismo secondario¹⁷. In essi il diametro delle fibre muscolari è ridotto del 20% rispetto a quello dei topi



Figura 4.1. Artista anonimo fiammingo. La Vergine e il Bambino 1495-1505. Olio su tavola di quercia, 42,5 x 35,5 cm (telaio originale) Museo Groeninge, Bruges.

wild-type a 3 settimane di età (prima dello svezzamento). Inoltre i topi knockout per il VDR presentano alterazioni del processo di differenziazione delle cellule muscolari con conseguenti anomalie di sviluppo e maturazione della fibra muscolare¹⁸. Ulteriori informazioni provengono dall'analisi dei polimorfismi del VDR, che possono essere associati ad una serie di caratteristiche cliniche del muscolo, inclusa la forza¹⁹. In uno studio trasversale condotto su donne non obese, il polimorfismo BsmI, un polimorfismo di lunghezza del frammento di restrizione del gene VDR, è stato associato con differenze di forza muscolare del quadricipite e della handgrip strength²⁰. In particolare, le donne con allele bb mostravano una forza muscolare del quadricipite (23%) ed una forza di prensione manuale (7%) significativamente superiori rispetto a quelle con allele BB, ma l'influenza di tale polimorfismo sull'azione del VDR rimane sconosciuta.

Un altro meccanismo ipotizzato attraverso il quale la vitamina D potrebbe influenzare la funzione muscolare è la riduzione del tessuto adiposo intra ed intermuscolare (IMAT)^{11,21} che gioca un ruolo nella riduzione della funzione muscolare e della performance fisica, in particolare nell'invecchiamento²². La vitamina D, infatti, si oppone all'accumulo di IMAT riducendo la transdifferenziazione dei precursori miogenici in senso adipogenico²³. L'impatto negativo del tessuto adiposo sul muscolo scheletrico si esprime anche attraverso la produzione di citochine proinfiammatorie, come l'IL-6²⁴. L'infiammazione sembra inibire la sintesi proteica a

livello muscolare e alcune citochine proinfiammatorie, quali il TNF- α e l'IL-6, inducono l'apoptosi delle fibre muscolari, soprattutto di quelle di tipo II²⁵. La vitamina D migliora, quindi, la funzione muscolare attraverso un meccanismo d'azione indiretto, di riduzione della miosteatosi e nella regolazione della risposta infiammatoria²⁶ (Fig. 4.2).

4.3 Status della vitamina D e funzione muscolare

Che la vitamina D influenzi in qualche modo la funzione muscolare è testimoniato da numerosi studi che hanno messo in relazione i livelli sierici di 25(OH)D con outcome specifici del muscolo scheletrico, quali la massa muscolare, la forza muscolare e la performance fisica.

Gli studi che hanno preso in considerazione tale relazione, hanno valutato la funzione muscolare utilizzando vari metodi. In genere, la forza muscolare viene valutata con l'handgrip strength, misurata con il dinamometro di Jamar^{27,28} e/o con la forza di flessione-estensione del ginocchio misurata con metodo isometrico o isocinetico^{29,30}. La valutazione della performance fisica viene eseguita misurando la velocità del cammino (gait speed), il test sit to stand e il test di equilibrio, che insieme compongono la Short Physical Performance Battery (SPPB)³¹ ed il timed up and go test (TUG)³² che consiste nella valutazione del tempo impiegato ad alzarsi da una sedia, camminare per una distanza di 3 metri e poi ritornare alla sedia. Nel 2003, lo studio di Visser *et al.*³³ ha

esaminato l'associazione tra ipovitaminosi D, iperparatiroidismo e sarcopenia, una condizione clinica caratterizzata dalla riduzione della massa muscolare e della forza muscolare e/o della performance fisica, in una popolazione di uomini e donne anziani. In questo studio prospettico, i soggetti con livelli sierici di 25(OH)D inferiori a 10 ng/ml al baseline, avevano un rischio circa 2 volte superiore di sviluppare un deficit di massa e di forza muscolare, rispetto ai soggetti con livelli ematici di vitamina D superiori ai 20 ng/ml.

Gli studi che hanno ricercato la soglia ottimale di 25(OH)D sierica per la funzione del muscolo scheletrico suggeriscono una probabile relazione dose-risposta fra la funzione muscolare degli arti inferiori e i livelli sierici di 25(OH)D. In particolare, nello studio NHANES III, condotto su 4.100 anziani afferenti ad un setting ambulatoriale³⁴ è stata esaminata la correlazione tra funzione muscolare, valutata con il test del cammino su 8 metri e il "sit to stand test", e livelli sierici di vitamina D³⁵. Entrambi i test valutano la forza e la performance muscolare degli arti inferiori simulando alcune attività della vita quotidiana. La velocità nei test di performance fisica mostrava dei miglioramenti proporzionali al livello ematico di 25(OH)D, con miglioramenti significativi che si verificavano già a livelli sierici di 25(OH)D compresi tra 22,5 e 40 nmol/l, indipendentemente dal sesso, dal livello di attività fisica, dalla razza (caucasici, afro-americani e messicani) e dall'intake di calcio (<500 o \geq 500 mg/die). I risultati di questo studio suggeriscono che i livelli sierici di 25(OH)D di almeno 40 nmol/l sono desiderabili, anche se una concentrazione ematica superiore (75-100 nmol/l) permette di ottenere benefici aggiuntivi in termini di outcome funzionale.

A conferma dei dati provenienti dallo studio NHANES III, gli studi Osteoporosis Prospective Risk Assessment (OPRA) e InCHIANTI, hanno mostrato che soggetti con ipovitaminosi D hanno una funzione muscolare ridotta rispetto ai soggetti con livelli sierici più alti^{36,37}.

Lo studio OPRA, condotto su 986 donne anziane svedesi, ha mostrato che pazienti con concentrazioni sieriche di 25(OH)D al di sotto dei 30 ng/ml avevano una riduzione significativa della gait speed, dell'equilibrio, valutato con il test di Romberg, e della forza isocinetica di flessione-estensione del ginocchio, rispetto alle donne con livelli sierici fisiologici di 25(OH)D.

Nello studio InCHIANTI, i soggetti con 25(OH)D sierica inferiore ai 30 ng/ml mostravano una forza di prensione significativamente ridotta rispetto ai soggetti con concentrazioni ematiche più alte (>30 ng/ml). Nello stesso studio, la valutazione della performance fisica, eseguita con la SPPB, ha evidenziato che i soggetti con concentrazioni sieriche di 25(OH)

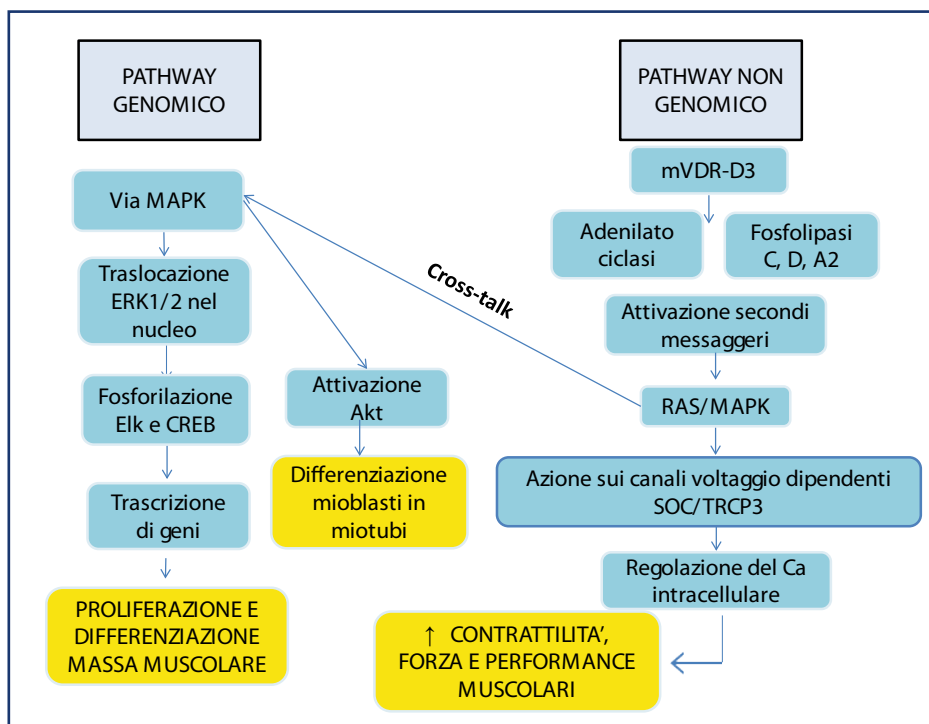


Figura 4.2. Meccanismi biomolecolari dell'azione della vitamina D sulla regolazione della struttura e della funzione muscolare. MAPK: mitogen activated protein kinase; ERK1/2: extracellular signal regulated kinases; Akt: (detta anche PKB) serin/threonine- specific protein kinase; CREB: cAMP response element binding protein; Elk: fattore di trascrizione.

D inferiori ai 10 ng/ml avevano una gait speed più bassa, una ridotta abilità nel sit to stand test e nella prova di equilibrio, rispetto ai soggetti con dosaggi ematici di 25(OH)D superiori.

Analogamente agli studi precedenti, i dati pubblicati dal Longitudinal Study Amsterdam Aging nel 2007, uno studio condotto su 979 uomini e donne anziani olandesi, suggeriscono che, in un periodo di 3 anni, gli score ottenuti ai test di performance fisica migliorano progressivamente e in maniera significativa nel passaggio da livelli molto bassi di 25(OH)D sierica (<10 ng/ml) a dosaggi ematici superiori³⁸.

Uno studio prospettico del 2012³⁹, l'Health, Aging, and Body Composition Study, ha analizzato per 4 anni un'ampia popolazione di soggetti anziani (n = 2.641), per definire la soglia di 25(OH)D sierica necessaria per raggiungere una funzione muscolare ottimale. Gli autori hanno definito tale soglia pari a 32 ng/ml per la performance fisica, valutata con la SPPB, e pari a 28 ng/ml per la forza muscolare, valutata con l'handgrip strength, indipendentemente da razza, sesso, peso corporeo e periodo dell'anno, dimostrando che oltre tale dosaggio ematico di vitamina D non si ottenevano benefici aggiuntivi nelle funzioni esaminate. Dallo studio è emerso, inoltre, che la velocità del declino della performance fisica e della forza muscolare nel tempo, non era influenzata dai livelli basali di 25(OH)D sierica.

4.4 Ruolo della supplementazione con vitamina D sul muscolo scheletrico

Negli ultimi anni si è assistito ad un maggiore interesse dei ricercatori su possibili effetti benefici sul muscolo scheletrico della supplementazione di vitamina D. Ciò è in parte legato al miglioramento delle conoscenze degli aspetti biomolecolari correlati agli outcomes funzionali muscolo-specifici, che ci hanno permesso di meglio definirne l'entità e le caratteristiche.

Lo studio FITNESS (Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects)⁴⁰, un RCT multicentrico condotto nel 2003, ha indagato l'effectiveness di un programma di rinforzo muscolare del quadricipite, con una singola dose di 300.000 UI di colecalciferolo (gruppo di intervento) rispetto al placebo (gruppo controllo), sulla performance fisica di soggetti anziani. Al follow-up, eseguito a 3 e a 6 mesi, in entrambi i gruppi non si sono ottenuti miglioramenti significativi nelle prove di performance fisica, nemmeno in quei pazienti con deficit importante di vitamina D (<12 ng/ml) al baseline.

Nello stesso anno, un altro RCT, condotto su uomini anziani sani, ha valutato l'effetto della supplementazione con colecalciferolo (1000 UI/die) sulla forza muscolare e la performance fisica.⁴¹ Al follow-up a 6 mesi, i soggetti inclusi nel gruppo di trat-

tamento (supplementazione con calcio e vitamina D), non hanno mostrato differenze significative all'handgrip strength, alla forza del muscolo quadricipite e alla SPPB, rispetto al gruppo placebo (supplementazione con calcio).

Nel 2009, Pfeifer *et al.*⁴² hanno condotto uno studio controllato in doppio cieco su 242 soggetti anziani con ipovitaminosi D. In questo studio, della durata di 8 mesi, i pazienti sono stati assegnati a 2 gruppi: al primo gruppo veniva somministrata una supplementazione con calcio, all'altro una supplementazione con calcio e colecalciferolo (1000 mg + 800 UI al giorno). Al termine dello studio, nel gruppo che assumeva la supplementazione combinata con calcio e vitamina D, si sono osservati miglioramenti significativi sia della forza dei muscoli estensori del ginocchio, che della performance fisica, misurata con il TUG. Una systematic review di Annweiler *et al.*⁴³ ha valutato gli effetti dell'ipovitaminosi D e della supplementazione con colecalciferolo sulla forza muscolare, sull'equilibrio e sulla gait speed in soggetti anziani, mostrando risultati contrastanti. Molti dei trial che utilizzano la combinazione di vitamina D e calcio appaiono avere più successo rispetto alle singole supplementazioni di vitamina D o di calcio. Inoltre gli individui con deficienza di 25(OH)D appaiono essere i più responsivi al trattamento con vitamina D, rispetto a quelli con livelli sierici fisiologici di vitamina D.

Una systematic review del 2011 ha valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D sulla forza muscolare, suggerendo una probabile relazione dose-risposta. Nei 17 RCT esaminati, non c'era alcun effetto significativo della supplementazione di colecalciferolo sulla forza muscolare nei soggetti con livelli sierici di 25(OH)D superiori a 10 ng/ml, mentre un grande effetto sulla forza della muscolatura prossimale degli arti inferiori è stato osservato in pazienti con deficit severo di 25(OH)D⁴⁴.

È stato ipotizzato che l'effetto benefico della vitamina D sul rischio di fratture sia legato non solo al ruolo dell'ormone sul metabolismo fosforocalcico, ma anche, e probabilmente soprattutto, alla sua azione positiva sulla funzione muscolare e, quindi, nella prevenzione del rischio di caduta. Diversi studi hanno avuto come obiettivo la valutazione dell'efficacia su tale rischio della somministrazione di vitamina D. Già nel 2009, Bischoff-Ferrari, in una metanalisi di RCT che avevano come endpoint l'efficacia della supplementazione di vitamina D con e senza calcio sulla prevenzione delle cadute negli anziani, concludeva che una supplementazione tra 700 e 1000 UI al giorno, riduceva il rischio di cadute del 19%. Dosaggi inferiori non riducevano tale rischio in maniera significativa, presumibilmente in relazione al man-

cato raggiungimento di concentrazioni di 25(OH)D superiori a 60 nmol/L⁴⁵. La rianalisi dei dati degli stessi trial, utilizzando parametri corrispondenti a quanto richiesto dall'Institute of Medicine (IOM), ha portato alla conclusione che alte dosi di vitamina D (700-1000 UI/die), riducono addirittura il rischio di cadute del 34%⁴⁶. La metanalisi, inoltre, suggerisce una probabile migliore attività, nella prevenzione della caduta, del colecalciferolo rispetto all'ergocalciferolo.

Ceglia *et al.*⁴⁷ hanno condotto, nel 2013, un RCT che aveva come endpoint primario l'efficacia della supplementazione orale con vitamina D ad alti dosaggi (4000 UI al giorno) per 4 mesi, sulla massa muscolare (valutata come massa totale e fiber cross-sectional area - FCSA) in donne anziane (>65 anni) con ipovitaminosi D (9-24 ng/ml) e ridotta performance fisica (SPPB ≤9). Sulle biopsie muscolari ottenute dai 21 soggetti reclutati sono state valutate la FCSA delle fibre di tipo I e delle fibre di tipo II e le relative percentuali. Inoltre, è stata analizzata la concentrazione intramionucleare di VDR sui prelievi bioptici. I risultati hanno mostrato un incremento della concentrazione dei VDR ed un maggiore incremento della taglia delle fibre muscolari nei soggetti sottoposti a supplementazione con vitamina D. Le variazioni percentuali nella FCSA specifica per le fibre di tipo I e di tipo II non hanno raggiunto la significatività statistica.

Recentemente è stato dimostrato che il calcifediolo ha maggiore efficacia, in termini di rapidità e potenza d'azione, nel riportare al di sopra dei valori ottimali di 25(OH)D il paziente in stato carenziale⁴⁸. Tali valori ottimali dovrebbero essere certamente superiori a 30 ng/ml, ma probabilmente anche a 40 ng/ml, in particolare per quanto riguarda la funzione muscolare. Nello studio di comparazione tra il 25(OH)D verso la vitamina D3, la Bischoff-Ferrari ha dimostrato che, dopo 4 mesi di trattamento con calcifediolo, i soggetti presentavano una forza del quadricipite maggiore del 17% rispetto a quelli trattati con colecalciferolo, indipendentemente dall'età, dal BMI e dalla forza muscolare al baseline. A tale miglioramento erano collegati anche endpoint funzionali, quali il TUG.

4.5 Vitamina D e dolore muscoloscheletrico

La miopatia da marcata ipovitaminosi D può manifestarsi anche con dolore muscolare cronico. Plotnikoff *et al.*⁴⁹, in uno studio cross-sectional, hanno esaminato la prevalenza dell'ipovitaminosi D nei pazienti ambulatoriali con dolore muscolo-scheletrico persistente aspecifico e refrattario alle terapie comuni, riportando che il 93% dei pazienti aveva un rilevante deficit di vitamina D (<13 ng/ml), il 28% una grave carenza vitaminica (<8 ng/

ml) e, di questi, il 55% aveva meno di 30 anni. McBeth *et al.*⁵⁰ hanno analizzato i dati dello studio EMAS (European Male Ageing Study), condotto su uomini di età compresa tra 40 e 79 anni, riportando che i soggetti con dolore muscolo-scheletrico diffuso aspecifico avevano un incremento del rischio di ipovitaminosi D del 50% rispetto ai soggetti che non riferivano dolore.

I soggetti con ipovitaminosi D e dolore muscolo-scheletrico ricevono spesso una diagnosi di fibromialgia, sindrome da fatica cronica, miosite, o altri disturbi aspecifici. Si stima che tra il 40 e il 60% dei pazienti fibromialgici possa avere una deficienza di vitamina D⁵¹. Recentemente, Wepner *et al.*⁵² hanno condotto un RCT il cui obiettivo era di valutare gli effetti della supplementazione con colecalciferolo sul dolore, in una popolazione di pazienti fibromialgici di età compresa tra 35 e 55 anni, con bassi livelli sierici di 25(OH)D. Lo studio ha mostrato che, dopo 3 mesi di supplementazione con colecalciferolo, si assisteva ad una riduzione significativa, seppur lieve del dolore (20/100 alla VAS) rispetto al gruppo di pazienti che assumevano placebo.

Il dolore muscolare può essere frequente nei pazienti in trattamento con statine⁵³. Ciò può rappresentare motivo di cattiva aderenza al trattamento con questi farmaci. Zhang *et al.*⁵⁴ hanno dimostrato che la statin-induced myalgia (SIM) rappresenta la prima causa di scarsa compliance a questi farmaci. L'associazione tra ipovitaminosi D e sviluppo della SIM è stata ipotizzata, anche se ancora non sufficientemente provata. Ahmed *et al.*⁵⁵ hanno studiato pazienti con ipovitaminosi D e mialgie durante il trattamento con statine. Il 64% dei pazienti che aveva bassi livelli sierici di 25(OH)D aveva mialgia, mentre il 43% dei pazienti era asintomatico.

Shantha *et al.*⁵⁶, esaminando una popolazione rurale della Pennsylvania, hanno osservato che l'ipovitaminosi D (≤ 15 ng/ml), al momento dell'inizio della terapia con statine, ha un'alta accuratezza nel predire l'insorgenza della SIM.

Nella coorte dei soggetti mialgici dello studio di Ahmed *et al.*, la supplementazione di vitamina D alla dose di 50.000 UI/settimana per 12 settimane, riduceva il dolore nel 92% dei casi.

Queste osservazioni suggeriscono non solo la probabile associazione della vitamina D con il dolore muscolare, ma anche l'importanza di eseguire un dosaggio della 25(OH)D di screening ed una eventuale supplementazione con vitamina D nella gestione dei pazienti con mialgie.

Bibliografia

1. Ritz E, Boland R, Kreusser W. Effects of vitamin D and parathyroid hormone on muscle: potential role in uremic myopathy. *Am J Clin Nutr.* 1980 Jul;33(7):1522-9.

2. Glisson, F. De Rachitide. London: Sadler, 1660.
 3. Hagenbach-Burckhardt, F. Klinische Beobachtungen über die Muskulatur der Rachitischen. *J. Kinderheilk.* 60: 471, 1904.
 4. Bing, R. Myopathia rachitica. *J. Kinderheilk.* 68: 649, 1908.
 5. Peitsara, H. Tierexperimentelle Rachitisuntersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der Muskelatavie. *Acta Paed.* 31 (Suppl. III): 1, 1944.
 6. Patten, B. M., J. P. Bilezikian, L. E. Mallette, A. Prince, W. K. Engel and G. D. Aurbach. Neuromuscular disease in primary hyperparathyroidism. *Ann. Internal Med.* 80: 182, 1974.
 7. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, Pittas AG, Boland R, Ferrucci L, Bikle DD. Vitamin D: beyond bone. *Ann NY Acad Sci.* 2013 May;1287:45-58.
 8. Boland, R. 2005. Vitamin D and Muscle. In: *Vitamin D*. 2nd Edition; D. Feldman, G. Glorieux & W. Pike, eds: 885-898. Academic Press. CA, USA. Chapter 55.
 9. Boland, R. 2011. VDR activation of intracellular signaling pathways in skeletal muscle. *Mol. Cell. Endocrinol.* 34: 11-16.
 10. Dirks-Naylor AJ, Lennon-Edwards S. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;125(3):159-68.
 11. Sanders KM, Scott D, Ebeling PR. Vitamin d deficiency and its role in muscle-bone interactions in the elderly. *Curr Osteoporos Rep.* 2014 Mar;12(1):74-81.
 12. R. Boland, Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr. Rev.* 7 (1986) 434-448.
 13. Simpson R, Thomas G, Arnold A. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. *J Biol Chem.* 1985;260:8882-8891.
 14. Hamilton B. Vitamin D and human skeletal muscle. *Scand J Med Sci Sports* 2010. Apr;20(2):182-90.
 15. Costa EM, Blau HM, Feldman D. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells. *Endocrinology.* 1986 Nov;119(5):2214-20.
 16. H.A. Bischoff, M. Borchers, F. Gudat, U. Duermüller, R. Theiler, H.B. Stahelin, W. Dick, In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem. J* 2001. Jan;33(1):19-24.
 17. Song Y, Kato S, Fleet JC. Vitamin D receptor (VDR) knockout mice reveal VDR-independent regulation of intestinal calcium absorption and ECaC2 and calbindin D9k mRNA. *J Nutr.* 2003 Feb;133(2):374-80.
 18. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, Kato S, Matsumoto T. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology.* 2003 Dec;144(12):5138-44. Epub 2003 Aug 13.
 19. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Med* 2008;29(6):407-14.
 20. Geusens P, Vandevyver C, Vanhoof J, Cassiman JJ, Boonen S, Raus J. Quadriceps and grip strength are related to vitamin D receptor genotype in elderly non-obese women. *J Bone Miner Res.* 1997;12:2082-8.
 21. Scott D, Sanders KM, Ebeling PR. Vitamin D, muscle function, and falls in older adults: does reduced deposition of intramuscular adipose tissue influence the relationship? *J Clin Endocrinol Metabol.* 2013. Oct;98(10):3968-70.
 22. Marcus RL, Addison O, Dibble LE, Foreman KB, Morrell G, LaStayo P. Intramuscular adipose tissue, sarcopenia, and mobility function in older individuals. *J Aging Res.* 2012. 2012:629637.
 23. Ryan KJ, Daniel ZC, Craggs LJ, Parr T, Brameld JM. Dose dependent effects of vitamin D on transdifferentiation of skeletal muscle cells to adipose cells. *J Endocrinol.* 2013;217(1):45-58.
 24. Peake J, Della Gatta P, Cameron-Smith D. Aging and its effects on inflammation in skeletal muscle at rest and following exercise-induced muscle injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298(6):14.
 25. Phillips T, Leeuwenburgh C. Muscle fiber specific apoptosis and TNF-alpha signaling in sarcopenia are attenuated by life-long calorie restriction. *FASEB J.* 2005;19(6):668-70.
 26. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive

heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(4):754-9.
 27. Laurentani F, Russo C, Bandinelli S *et al.* Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; 95:1851-60.
 28. Al Snih S, Markides K, Ottenbacher K *et al.* Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clin Exp Res.* 2004; 16: 481-6.
 29. Bassey EJ, Short AH. A new method for measuring power output in a single leg extension: feasibility, reliability and validity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1990; 60: 385-90.
 30. Feiring DC, Ellenbecker TS, Derscheid GL. Test-retest reliability of the biodes isokinetic dynamometer. *J Orthop Sports Phys Ther* 1990; 11: 298-300.
 31. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L *et al.* A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994; 49: M85-94.
 32. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up-and-go" test. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67:387-9.
 33. Visser M, Deeg DJ, Lips P; Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88(12):5766-72.
 34. H.A. Bischoff-Ferrari, T. Dietrich, E.J. Orav, F.B. Hu, Y. Zhang, E.W. Karlson, B Dawson-Hughes, Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am. J. Clin. Nutr.* 80 (2004) 752-758.
 35. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, *et al.* Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55(4):M221-31.
 36. D.K. Houston, M. Cesari, L. Ferrucci, A. Cherubini, D. Maggio, B. Bartali, M.A. Johnson, G.G. Schwartz, S.B. Kritchevsky, Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J. Gerontol. A: Biol. Sci. Med. Sci.* 62 (2007) 440-446.
 37. P. Gerdhem, K.A. Ringsberg, K.J. Obrant, K. Akesson, Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women, *Osteoporos. Int.* 16 (2005) 1425-1431.
 38. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, Knol DL, Lips P. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun;92(6):2058-65. Epub 2007 Mar 6.
 39. Houston DK, Toozé JA, Neiberg RH, Hausman DB, Johnson MA, Cauley JA, Bauer DC, Cawthon PM, Shea MK, Schwartz GG, Williamson JD, Tylavsky FA, Visser M, Simonsick EM, Harris TB, Kritchevsky SB; Health ABC Study. 25-hydroxyvitamin D status and change in physical performance and strength in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Am J Epidemiol.* 2012 Dec 1;176(11):1025-34.
 40. N.K. Latham, C.S. Anderson, A. Lee, D.A. Bennett, A. Moseley, I.D. Cameron, A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J. Am. Geriatr. Soc.* 51 (2003) 291-299.
 41. A.M. Kenny, B. Biskup, B. Robbins, G. Marcella, J.A. Burleson. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical function, and health perception in older, community-dwelling men. *J. Am. Geriatr. Soc.* 51 (2003) 1762-1767.
 42. M. Pfeifer, B. Begerow, H.W. Minne, K. Suppan, A. Fahrleitner-Pammer, H. Dobnig, Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals, *Osteoporos. Int.* 20 (2009) 315-322.
 43. C. Annweiler, A.M. Schott, G. Berrut, B. Fantino, O. Beauchet, Vitamin D-related changes in physical performance: a systematic review. *J. Nutr. Health Aging* 13 (2009) 893-898.

44. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2011;22 (3):859-71.
45. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009 Oct 1;339:b3692.
46. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Kiel DP, Dawson-Hughes B (2011). Re: Fall prevention with Vitamin D. Clarifications needed <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b3692/reply>
47. Ceglia L, Niramitmahapanya S, da Silva Morais M, Rivas DA, Harris SS, Bischoff-Ferrari H, Fielding RA, Dawson-Hughes B. A randomized study on the effect of vitamin D3 supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;98(12):E1927-35.
48. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, Sidelnikov E, Willett WC, Edel JO, Stähelin HB, Wolfram S, Jetter A, Schwager J, Henschkowski J, von Eckardstein A, Egli A. Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *J Bone Miner Res.* 2012 Jan;27(1):160-9.
49. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, non-specific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc.* 2003 Dec;78(12):1463-70.
50. McBeth J, Pye SR, O'Neill TW, Macfarlane GJ, Tajar A, Bartfai G, Boonen S, Bouillon R, Casanueva F, Finn JD, Forti G, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Silman AJ, Vanderschueren D, Wu FC, EMAS Group. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1448-52.
51. Gerwin RD. A review of myofascial pain and fibromyalgia—factors that promote their persistence. *Acupunct Med* 2005. Sep;23(3):121-34.
52. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, Machacek P, Pieler-Bruha E, Cross HS, Hahne J, Friedrich M. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Pain.* 2014 Feb;155(2):261-8.
53. Farmer JA. The effect of statins on skeletal muscle function: the STOMP trial. *Curr Atheroscler Rep.* 2013 Aug;15(8):347.
54. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013 Apr 2;158(7):526-34.
55. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, Pandey S, Wang P, Goldenberg N, Uppal M, Khanal S. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Transl Res* 2009. Jan;153(1):11-6.
56. Palamaner Subash Shantha G, Ramos J, Thomas-Hemak L, Panchoy SB. Association of vitamin d and incident statin induced myalgia—a retrospective cohort study. *PLoS One.* 2014 Feb 19;9(2):e88877.

RACCOMANDAZIONI

- L'associazione positiva tra livelli sierici di 25(OH)D e funzione muscolare (forza muscolare e performance fisica) è stata dimostrata in diversi studi osservazionali. La supplementazione con vitamina D, nei soggetti carenti, riduce il rischio di frattura mediante una riduzione del rischio di caduta, presumibilmente attraverso un incremento della forza muscolare (B).
- L'associazione dell'ipovitaminosi D con il dolore muscolare (aspecifico, fibromialgico, da statine), suggerisce, nella gestione dei pazienti con mialgie, di eseguire un dosaggio di screening della 25(OH)D, seguito da una terapia dell'eventuale carenza (C).
- Il calcifediolo sembrerebbe agire in maniera più rapida e potente nel migliorare la funzione muscolare in pazienti affetti da carenza di vitamina D (B).

Capitolo 5

Vitamina D e patologie neurologiche

C. Cisari, P. Fiore, M. Invernizzi

5.1 Introduzione

L'aumento della sopravvivenza dei soggetti affetti da patologie neurologiche croniche, l'incidenza delle malattie, l'incremento dell'età media dei pazienti e la disabilità da esse determinata, rendono necessario un costante adeguamento delle cure sia per quanto attiene l'etiopatogenesi delle patologie stesse (quando nota) che le complicanze più o meno direttamente rapportabili alla patologia iniziale. D'altra parte, com'è noto^{1,2}, l'ipovitaminosi D è molto frequente nella popolazione anziana, specie nel nostro Paese e l'identificazione di recettori specifici della vitamina D (VDR) in tessuti ed organi non coinvolti direttamente nell'omeostasi del calcio ha suggerito importanti funzioni di questa vitamina non correlate solo alla salute del tessuto osseo. In particolare si è ipotizzato un suo ruolo cruciale nel neurotrofismo, nella neuroprotezione, nella neurotrasmissione e, ipotesi molto "intrigante", anche nella neuroplasticità post-lesionale³⁻⁷. Per queste ragioni l'interesse della comunità scientifica nell'indagare il rapporto tra vitamina D e patologie neurologiche è nettamente aumentato negli ultimi anni e, pur non portando a conclusioni cliniche definitive o alla stesura di Linee Guida condivise, l'attenzione per la vitamina D è entrata a pieno merito nella cura e nello studio di

queste patologie, come ampiamente sottolineato anche nelle recenti "Raccomandazioni SIMFER. Approccio globale riabilitativo al paziente con Osteoporosi"⁸. Per l'elevata incidenza delle malattie che tratteremo e per gli studi scientifici che le supportano, in questo capitolo valuteremo il rapporto esistente tra vitamina D ed esiti di stroke, lesioni mieliche, malattia di Parkinson e Sclerosi Multipla. Considerazioni molto simili, possono essere applicate anche per altre patologie disabilitanti come le polineuropatie, le eredo-atassie o la Sclerosi Laterale Amiotrofica.

5.2 Vitamina D e Stroke

In Italia lo stroke è la terza causa di morte dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie, con il 10-12% di tutti i decessi per anno, e rappresenta la principale causa d'invalidità grave. Ogni anno si verificano in Italia circa 200.000 casi, di cui l'80% sono nuovi episodi e il 20% recidive. L'incidenza aumenta nettamente dopo i 65 aa. Il numero di soggetti sopravvissuti, con esiti più o meno invalidanti, calcolabile ad oggi in Italia, è di oltre 900.000 (stroke survivors)⁹. Pur con studi e considerazioni talvolta contraddittori¹⁰⁻¹¹, il rapporto tra vitamina D e stroke è stato ampiamente considerato per quanto attiene i fattori di rischio (ipertensione, diabete, ecc), l'in-

fluenza sulla qualità dell'outcome (neuroplasticità, funzioni cognitive) e il rischio di cadute. Tutti gli effetti ipotizzati della vitamina D nello stroke sono sintetizzati nella figura 5.1.

5.2.1 Fattori di rischio

È stata riscontrata una maggior incidenza di valori ridotti di vitamina D (ben al di sotto di 30 ng/ml) nei pazienti ricoverati per stroke in fase acuta¹² rispetto ai controlli di pari età. Ciò è stato posto in relazione all'effetto della vitamina D sui fattori di rischio principali dello stroke, in particolare diabete ed ipertensione^{13, 14}, e all'azione anti-aterosclerotica e soppressoria dei processi infiammatori (rapporto tra PCR e vitamina D)¹⁵.

L'efficacia sullo stress ossidativo a livello vascolare è stata dimostrata in vitro^{16,17}. La vitamina D sembrerebbe in grado di interferire con il rapporto tra statine e livelli di colesterolo. Infatti il beneficio delle statine nella prevenzione dello stroke e dell'infarto del miocardio non sarebbe completamente spiegato dalla sola capacità di ridurre il livello di colesterolo, ma potrebbe, invece, essere implementato da un' aumentata produzione di vitamina D indotta da questi stessi farmaci mediante una maggiore disponibilità di 7-deidrocolesterolo a livello cutaneo (dimostrato, ma solo in alcuni studi, con l'atorvastatina)¹⁸⁻²¹. Tale attività positiva della vitamina D sul rischio cardiovascolare, ha indotto a ritenere la supplementazione utile per tale fine. Non esiste un accordo sulla posologia utile a livello preventivo cardiovascolare, ma la maggior parte degli AA consiglia una somministrazione di almeno 1000 UI al dì^{15,22}. Nei pazienti affetti da stroke, vi sono poi dei fattori aggiuntivi che possono ulteriormente aggravare l'ipovitaminosi D, come l'eventuale disfagia (con alterazione della qualità e quantità del cibo) e l'uso di alcuni farmaci, in particolare gli anticomiziali (Phenobarbital, Carbamazepina e Dintoina, per induzione del citocromo P450 ed aumento del catabolismo della vitamina D; l'Acido Valproico interagirebbe, invece, con meccanismi ancora poco chiari)²³. Inoltre, nei pazienti con stroke risulta complesso il rapporto tra valori di PTH e di vitamina D. Infatti è segnalato il comune riscontro di marcata ipovitaminosi D, in assenza dell'atteso aumento del PTH²⁴. Ciò probabilmente è secondario all'ipercalcemia (e quindi all'inibizione del PTH) da prolungata ipomobilità, specie nei pazienti con deficit motorio più grave, situazione comune ad altre patologie neurologiche disabilitanti.

5.2.2 Outcome

Recenti lavori hanno considerato il rapporto tra livelli ematici di vitamina D in fase acuta (all'ingresso del ricovero), gravità del quadro neurologico e outcome alla dimissione dalla Riabilitazione. Si tratta

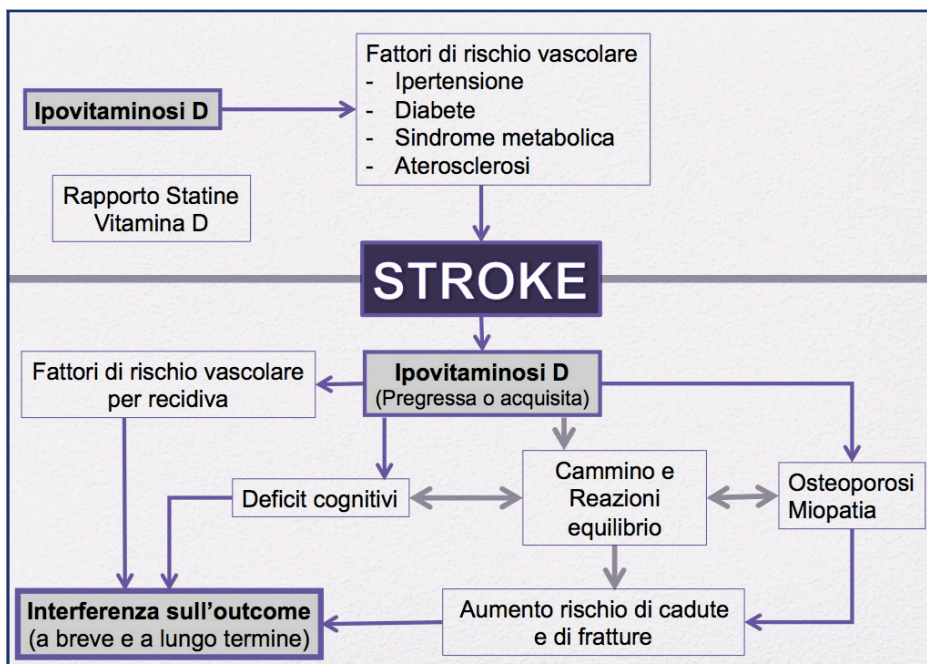


Figura 5.1. Sintesi dei rapporti ipotizzati tra vitamina D e stroke.

di valutazioni molto interessanti specie se confrontate con quanto espresso in premessa sulle capacità “neuromodulanti” della Vitamina D. In vitro un importante studio ha dimostrato quanto la vitamina D possa esplicare un ruolo di modulatore indipendente nella gravità dello stroke, supportando anche l’ipotesi della soppressione, in condizioni di ipovitaminosi, di fattori endogeni neuroprotettivi come l’IGF-1, nonché la disregolazione della risposta infiammatoria dopo ischemia, fattore questo già sostenuto da altri AA.^{15,25}. Studi epidemiologici hanno riscontrato un rapporto significativo tra qualità dell’outcome e livelli ematici di 25(OH)D, ipotizzando l’inserimento di questo valore tra i predittori indipendenti di risultato²⁶. Questi dati sono sicuramente molto interessanti, specie in ambiente riabilitativo, e suggeriscono di proseguire gli studi in tal senso e di valutare, ed eventualmente correggere, il livello di vitamina D in questi pazienti. La prudenza nelle conclusioni definitive è determinata dalla grande frequenza di ipovitaminosi D nella popolazione anziana²⁷.

5.2.3 Azione sui disturbi cognitivi

La relazione tra ipovitaminosi D e incidenza ed evoluzione dei disturbi cognitivi in corso di stroke è riportata in letteratura; al momento si dispone di dati solidi solo riguardo la plausibilità biologica di questa relazione²⁸, mentre gli studi fino ad ora disponibili nell’essere umano^{29,30} non permettono di stabilire con certezza se tra le due condizioni sia presente un nesso di causalità oppure se questa associazione sia dovuta alla semplice compresenza dei due fenomeni, favorita dallo stile di vita inadeguato di questi pazienti. La definizione di una correlazione causale certa richiede ulteriori studi prospettici con follow-up prolungati. È presumibile che, analogamente a quanto avviene nei pazienti affetti da demenza e con ipovitaminosi D (<30 ng/ml)³¹, il trattamento con 50.000 unità al mese possa essere in grado di stabilizzare il quadro cognitivo.

5.2.4 Rischio di caduta

L’aumento dell’incidenza delle fratture (specie di femore) nei pazienti con esiti di stroke è una drammatica evidenza, ed è secondaria sia all’aumento del rischio di caduta sia alla riduzione della massa ossea. L’outcome e la mortalità di queste fratture sono nettamente peggiori rispetto a quelle dei soggetti fratturati, ma senza precedenti stroke³².

Livelli di 25(OH)D inferiori a 20 ng/ml si accompagnano ad alterazione della qualità del cammino e delle reazioni di equilibrio, peggiorando in tal modo l’incidenza delle cadute³³⁻³⁶.

L’effetto sul cammino e sulle cadute è sicuramente il più consolidato nel rapporto tra stroke e vitamina D, tanto che il suo

uso terapeutico viene raccomandato con livello di evidenza B nelle “Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care – 2012” solo al fine di prevenire le cadute, ma senza precisare il dosaggio.

In un lavoro di Y. Sato, la somministrazione di 1000 UI al dì di ergocalciferolo si è dimostrata in grado di ridurre il numero di cadute negli esiti di stroke³⁷. Nessun effetto significativo, invece, è stato riscontrato in uno studio di confronto tra un gruppo trattato con esposizione alla luce solare ed un gruppo controllo, nonostante un significativo aumento del livello ematico di 25-idrossivitamina D nel gruppo esposto. Ciò probabilmente poiché il livello di “partenza” era molto basso (circa 6 ng/ml) e l’aumento ottenuto (3%) non è stato sufficiente ad influenzare forza muscolare e rischio cadute^{38,39}.

Una recente Cochrane sulla prevenzione delle cadute nel post-stroke, segnala i risultati positivi ottenuti con la somministrazione di vitamina D in questi pazienti e consiglia ulteriori studi sull’argomento⁴⁰.

5.3 Vitamina D e Sclerosi Multipla (SM)

Il rapporto tra SM e vitamina D è piuttosto complesso e in gran parte ancora da chiarire. La maggior parte delle ricerche sono osservazionali e non randomizzate, e ciò, unitamente alle note caratteristiche di “imprevedibilità” clinica della SM, rende molto difficile trarre delle conclusioni.

Alcuni recenti studi evidenziano come l’osteoporosi nella SM sia molto diffusa e precoce rispetto alla diagnosi di malattia e, soprattutto, non correlata alla sua stessa gravità⁴¹. Questo dato in soggetti con disabilità sostanzialmente non elevata parrebbe significare che la ridotta massa ossea non sia una risposta al diminuito stress meccanico, ma al processo infiammatorio, che può essere più severo nelle fasi iniziali della malattia⁴², fenomeno in parte mediato anche da ridotti valori di vitamina D. La somministrazione di 1000 UI al dì di vitamina D3 per 6 mesi si è dimostrata in grado di indurre un aumento significativo dei livelli circolanti di TGF-β1, indicatore dell’efficacia potenziale della vitamina D sulle componenti infiammatorie della SM⁴³. Inoltre il livello circolante di vitamina D, in questi pazienti, può essere condizionato anche dalla disfagia, dalla ridotta esposizione solare e dall’ipercalemia da immobilizzazione con soppressione dell’1-α- idrossilazione della 25(OH)D a livello renale (Fig. 5.2).

La diminuzione precoce della massa ossea, unita alla diminuzione dei livelli di vitamina D e all’aumento del rischio di caduta (legato alle alterazioni muscolari indotte dai bassi livelli di vitamina D e al deficit neurologico), determina un globale aumento delle fratture⁴⁴. Da queste considerazioni deriva la necessità, come in altre patologie neurologiche, al fine di ridurre

il rischio di caduta, di una cura specifica, sulla cui entità non risultano evidenze, ma che ragionevolmente dovrebbe permettere di raggiungere valori sierici di almeno 30 ng/ml di 25(OH)D.

La vitamina D, oltre ai suddetti effetti, potrebbe avere un collegamento etiopatogenetico con la SM. Infatti:

- alti livelli circolanti di 25(OH)D sono stati associati ad un rischio minore di SM e di peggioramento delle lesioni^{45,46};
- rapporto tra incidenza della SM e la stagione in cui si è svolta la gravidanza: nei soggetti la cui gravidanza è avvenuta nei mesi con minor esposizione al sole, con presumibile ridotta produzione di vitamina D, si evidenzia un significativo aumento della SM⁴⁷;
- importanza della vitamina D come immunomodulatore (vedi Capitolo 1)⁴⁸;
- rapporto tra Osteopontina e vitamina D. L’osteopontina (OPN) è una citochina proinfiammatoria che interviene sia nel mantenimento dell’omeostasi del tessuto osseo sia in alcuni processi del sistema immunitario. Nelle fasi avanzate della malattia non è infrequente il riscontro di alti livelli di osteopontina (forme più aggressive) unitamente a bassi livelli di vitamina D. Ciò suggerisce che riattivazione della SM e osteoporosi abbiano in comune una reazione infiammatoria mediata da alti livelli di OPN e bassi livelli di vitamina D⁴⁹.

5.4 Vitamina D e Mielolesione (SCI)

Nel Trauma Vertebro-Midollare (Spinal Cord Injury - SCI), le problematiche muscolo-scheletriche finora sono state sottostimate sia in fase acuta che in fase di cronicità.

La loro importanza si è via via incrementata per:

- aumento dell’età media di insorgenza dello SCI;
- aumento dell’aspettativa di vita (anni passati con la mielolesione);
- aumento dei rischi traumatici post-SCI (maggior attività e partecipazione dei pazienti).

Lo S.C.I.R.E. (Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence) nell’ultima versione dedica un intero capitolo alla “Bone Health” in quanto le fratture da fragilità ossea rappresentano un fattore che influenza negativamente ed in misura notevole la qualità di vita in questi pazienti. La riduzione del rischio di caduta è particolarmente rilevante nei pazienti deambulanti, nei quali una frattura può determinare la perdita della loro autonomia. La marcata riduzione della vitamina D è presente sin dalla fase acuta e persiste anche nella cronicità⁵⁰. La scarsa esposizione al sole, secondaria alla disabilità, ed i limiti nutrizionali che potrebbero accompagnarsi al danno, non sono elementi sufficienti per spiegare valori circolanti tanto bassi. Il ruolo dei

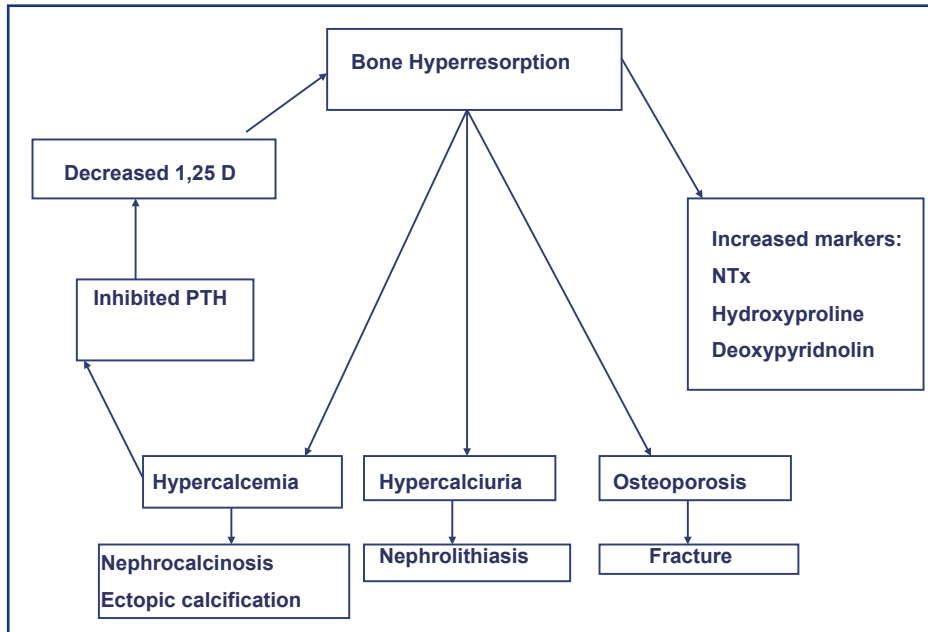


Figura 5.2. Meccanismo di riassorbimento osseo in fase acuta (adattata da Chen & Stein, Top SCI Rehab, 2003).

fattori infiammatori e l'ipercalcemia da riassorbimento osseo, con relativa riduzione del PTH e dell' 1- α -idrossilazione della 25(OH)D in fase acuta, potrebbero spiegare in gran parte la precoce e persistente ipovitaminosi D che si realizza in questi pazienti (Fig. 5.2).

Oltre alla componente scheletrica, deve essere presa in considerazione anche la conservazione del trofismo del tessuto muscolare, elemento molto importante nei soggetti non deambulanti, soprattutto per motivi cardio-vascolari. Anche in questo ruolo appare evidente l'importanza della vitamina D. Fatte queste premesse, la necessità di una terapia con vitamina D è sottolineata da tutti gli AA e dallo S.C.I.R.E. stesso, con un dosaggio idoneo a mantenere livelli ematici tra i 40 e i 50 ng/ml. Il trattamento dovrebbe iniziare in fase acuta e proseguire "a vita"^{51,52}. A tal proposito è necessario anche ricordare che bassi livelli di 25(OH)D influenzano anche l'efficacia di un'eventuale terapia antirassorbitiva con bisfosfonati⁵⁰. Sia il calcifediolo che il calcifediolo possono riportare i livelli ematici di 25(OH)D alla soglia desiderata in tempi abbastanza rapidi.

Devono essere segnalati recenti lavori che hanno dimostrato la capacità dell'ergocalciferolo e del calcifediolo di migliorare la mielinizzazione ed il recupero funzionale in animali con lesioni del sistema nervoso periferico e del midollo spinale. Ovviamente tali riscontri devono essere confermati nell'uomo, ma, anche così, ben raffigurano le potenzialità di questa vitamina nell'ambito della neuroriabilitazione^{53,54}.

5.5 Vitamina D e Malattia di Parkinson (MP)

La Malattia di Parkinson (MP) ha un impatto socio-economico importante per

l'incremento dei costi legato all'aumentata necessità di ospedalizzazione e all'utilizzo di farmaci. Una riduzione significativa della 25(OH)D (mediante inferiore a 15 ng/ml) sembra essere molto più frequente in pazienti con MP rispetto alla popolazione generale⁵⁵⁻⁵⁸.

I dati attualmente disponibili suggeriscono un aumentato rischio di fratture nei pazienti con MP. L'aumento è molto evidente per le fratture dell'estremo prossimale del femore in relazione sia ad un aumento delle cadute che ad una riduzione della massa ossea. Le fratture da osteoporosi rappresentano una notevole aggravante nella qualità di vita e nell'autonomia di questi pazienti, per cui è importante un intervento preventivo e un'analisi del rischio specifico⁵⁹.

Un importante fattore implicato nell'osteoporosi correlata a MP riguarda il metabolismo della vitamina D. Molti lavori hanno stabilito un ruolo cruciale del livello ematico di 25(OH)D nel metabolismo osseo⁶⁰ e una sua riduzione, da sola, è correlata con un aumentato rischio di cadute e fratture⁶¹. Questo può essere ancora più rilevante in pazienti con MP che già presentano un aumentato rischio di caduta se comparati a soggetti di pari età senza malattia.

Come in altre patologie neurologiche, un'inadeguata esposizione al sole e carenze dietetiche potrebbero spiegare questa condizione, ma non è ancora chiaro se essa rappresenti un fattore influente sulla genesi della MP, o se la malattia rappresenti un rischio per lo sviluppo di ipovitaminosi D^{62,63}.

L'ipotesi di un'azione neuroprotettiva è sicuramente uno degli aspetti più interessanti della terapia con vitamina D, ma è anche l'area più complessa di ricerca. Gli studi sugli animali mostrano alcuni dati

promettenti, ma la trasposizione nell'uomo è molto complessa. Attualmente valutarne l'effetto sulla progressione della malattia o i suoi potenziali effetti neuroprotettivi non è ragionevolmente fattibile⁶⁴.

Anche nella MP non esistono indicazioni condivise sulla terapia, ma viste le premesse espresse, si ritiene indicata una valutazione del livello ematico della 25(OH)D e una terapia atta a mantenere livelli superiori ai 30-40 ng/ml.

Bibliografia

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266- 81.
- 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
- G. C. DeLuca S. M. Kimball, J. Kolasinski, S. V. Ramagopalan and G. C. Ebers, Review: The role of vitamin D in nervous system health and disease, *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2013, 39, 458-484
- Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -phahydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29: 21-30
- Khanal RC, Nemere I. The ERp57/Grp58/1,25D3-MARRS receptor: multiple functional roles in diverse cell systems. *Curr Med Chem* 2007; 14: 1087-93
- Wion D, MacGrogan D, Neveu I, Jehan F, Houllgatte R, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent inducer of nerve growth factor synthesis. *J Neurosci Res* 1991; 28: 110-14
- Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003; 118: 641-53
- AA vari Raccomandazioni SIMFER. Approccio globale riabilitativo al paziente con Osteoporosi *Giornale Italiano di Medicina Riabilitativa* (2013) Vol. 27 - SUPPL 1 AL N. 1
- Linee Guida Italiane per la cura e la prevenzione dell'ictus, SPREAD 2010
- Pilz S, Tomaschitz A, Marz W Vitamin D and Stroke: time to act, *Am J Cardiol*, 2020, 106, 1674
- Glade M Vitamin D: health panacea or false prophet, *Nutrition*, 2013, 29, 37-41
- Brondum-Jacobsen P. 25-Hydroxyvitamin D and Symptomatic Ischemic Stroke: An Original Study and Meta-Analysis, *Ann Neurol* 2013; 73:38-47
- Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Zittermann A, Dekker JM, Marz W. Vitamin D supplementation: a promising approach for the prevention and treatment of strokes. *Curr Drug Target* 2011;12:88-96.
- Ferder M. *et al.* The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system *Am J Physiol Cell Physiol* 2013;304: C1027-C1039
- Liu LC, Voors AA, van Veldhuisen DJ, van der Veer E, Belonje AM, Szymanski MK, *et al.* Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13:619-625.
- Molinari C. *et al.* 1 α lfa Dihydroxycholecalciferol Induces Nitric Oxide Production in Cultured Endothelial Cells *Cell Physiol Biochem* 2011; 27, 666-668
- Uberti F. *et al.* Vitamin D protects Human Endothelial Cells from oxidative stress through the autophagic and survival pathways *J Clin Endocrin Metab*, 2013 (ahead of print)
- Lee P et Greenfield JR, 25-Hydroxyvitamin D and Risk of stroke: Possible Mediation by Statin Therapy?, *Stroke* 2009 Feb;40(2):e35; author reply e37-8
- Perez-Castrillon JL *et al.*, Effects of Atorvastatin on Vitamin D Levels in Patients With Acute Ischemic Heart Disease, *Am J Cardiol* 2007, 99:903-905
- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007; 167:1730-1737
- Holick MF The statin D-lemma *Dermato-Endocrinology* 2012 4:1, 10-11
- Pilz S, Tomaschitz S, Drechsler C, Dekker JM, Marz

- W. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2010; 54:1103-1113.
23. Robien K *et al.* Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract*. 2013 Apr;28(2):194-208
 24. Fisher A. *et al.* Poststroke Hip Fracture: Prevalence, Clinical Characteristics, Mineral-Bone Metabolism, Outcomes, and Gaps in Prevention Stroke Research and Treatment Vol 2013, 1-17
 25. Balden R *et al.* Vitamin D deficiency Exacerbates Experimental Stroke Injury and Dysregulate Ischemia-Induced Inflammation in Adult Rats, *Endocrinology*, 2012, 153(5):2420-2435
 26. Daubail B. *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity and prognosis in stroke patients *European Journal of Neurology*, 2013, 20: 57-61
 27. Michos ED and Gottesmann RF Vitamin D for the prevention of stroke incidence and disability: promising but too early for prime time. *European Journal of Neurology*, 2013, 20:3-4
 28. Pogge E. Vitamin D and Alzheimer's disease: is there a link? *Consult Pharm* 2010;25:440-450.
 29. Kuningas M, Mooijaart SP, Jolles J, *et al.* VDR gene variants associate with cognitive function and depressive symptoms in old age. *Neurobiol Aging* 2009;30:466-473.
 30. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, *et al.* 25-Hydroxy-vitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in eldersreceiving home services. *Neurology* 2010;74:18-26.
 31. Ertorre E *et al.* Vitamina d e cognitivo - Ruolo del colecalciferolo nelle funzioni cerebrali *Prevent Res*, published on line 27. Feb. 2013, P&R Public. 46.
 32. Carda S. *et al.* Osteoporosis after stroke: a review of the causes and potential treatment *Cerebrovasc Dis* 2009, 28:191-200
 33. Beauchet O. *et al.* "Biology of gait control" *Neurology* 2011;76:1617-1622
 34. Bischoff-Ferrari HA *et al.* "Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged >or = 60 Am J Clin Nutr 2004;80:752-758
 35. Dhesi JK *et al.* "Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status." *J Bone Miner Research* 2002;17:891- 899
 36. Allali G *et al.* "The influence of vitamin D on gait control in older adults." *Neurology* 2011(suppl 4):76: A74
 37. Sato Y *et al.* Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial *Cerebrovasc Dis* 2005;20:187-192
 38. Sato Y, *et al.* Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in stroke patients. *Neurology*. 2003;61:338-342.
 39. Batchelor F *et al.* What Works in Falls Prevention After Stroke? A Systematic Review and Meta-Analysis *Stroke*. 2010;41:1715-1722
 40. Verheyden GS *et al.* Interventions for preventing falls in people after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5
 41. Moen S.M. *et al.*: "Low bone mass in newly diagnosed multiple sclerosis and clinically isolated syndrome." *Neurology* 77 July 12, 2011
 42. Mundy GR Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev*. 2007 Dec;65(12 Pt 2):S147-51.
 43. Mahon, B.D *et al.* Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J. Neuroimmunol*. 2003, 134, 128-132
 44. Bazelier MT *et al.* Risk of fractures in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neurology*. 2012 Jun 12;78(24):1967-73
 45. Soilu-Hänninen M *et al.* A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Feb;79(2):152-7.
 46. Munger KL *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis *JAMA*. 2006 Dec 20;296(23):2832-8.
 47. Orton SM *et al.* Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology*. 2011 Feb 1;76(5):425-31.
 48. Veldman CM *et al.* Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system *Arch Biochem Biophys*, 2000; 15;374(2):334-8
 49. Vogt MH *et al.* Elevated osteopontin levels in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2003 Jun;53(6):819-22
 50. C. Charmetant *et al.* "Diagnosis and treatment of Osteoporosis in SCI patients: a literature review." *Ann Phys Rehabil Med*. 2010 Dec;53(10):655-68
 51. Bauman WA *et al.* An effective oral vitamin D replacement therapy in persons with spinal cord injury *J Spinal Cord Med*. 2011;34(5):455-60
 52. Hummel K *et al.* Serum 25(OH)D, PTH and correlates of suboptimal 25(OH)D levels in persons with chronic spinal cord injury *Spinal Cord*. 2012 Nov;50(11):812-6.
 53. Chabas JF *et al.* Cholecalciferol (vitamin D₃) improves myelination and recovery after nerve injury. *PLoS One*. 2013 May 31;8(5)
 54. Chabas JF *et al.* Vitamin D₂ potentiates axon regeneration. *J Neurotrauma* (2008) 25: 1247-1256
 55. Lorefalt B, Toss G, Granerus AK. Bone mass in elderly patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2007;116:248-54.
 56. Sato Y, Kaji M, Tsuru T, Oizumi K. Risk factors for hip fracture among elderly patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2001;182:89-93.
 57. Evatt ML, Delong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson's disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008;65:1348-52.
 58. Sato Y, Kaji M, Tsuru T, Satoh K, Kondo I. Vitamin K deficiency and osteopenia in vitamin D-deficient elderly women with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2002 Jan;83(1):86-91.
 59. Invernizzi M *et al.* Osteoporosis in Parkinson's disease Parkinsonism and Related Disorders 15 (2009) 339-346
 60. van Weel C *et al.* Falls, a community care perspective. *Lancet* 1995;345:1549-51.
 61. Broe KE *et al.* A higher dose of Vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:234-9.
 62. Evatt ML, Delong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson's disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008;65:1348-52.
 63. Newmark HL, Newmark J. Vitamin D and Parkinson's disease: a hypothesis. *Mov Disord* 2007;22:461-8
 64. Peterson A.L. A review of vitamin D and Parkinson's disease *Maturitas*. 2014 Mar 5.

RACCOMANDAZIONI

- I pazienti affetti da disabilità di origine neurologica (malattia di Parkinson, stroke, spinal cord injury, sclerosi multipla) presentano una ridotta densità minerale ossea ed un aumentato rischio di caduta rispetto ai soggetti di pari età non affetti, pertanto questi pazienti vanno screenati per la valutazione della BMD e del rischio di caduta (C).
- Nei pazienti affetti da patologie neurologiche si consiglia di valutare il livello ematico di 25(OH) vitamina D alla comparsa della sintomatologia di malattia e di controllarla regolarmente (C).
- Nei pazienti affetti da esiti di stroke, SM, MP e SCI il livello ottimale di 25(OH)D è superiore a 30 ng/ml (B).

Capitolo 6

Vitamina D e malattie reumatiche

G. Arioli

6.1 Introduzione

È stata evidenziata, in studi epidemiologici, una crescente e diffusa prevalenza di ipovitaminosi D nelle malattie reumatiche (MR); in particolare, questa alterazione era già stata riscontrata non solo nelle patologie reumatiche a patogenesi autoimmune, come l'artrite reumatoide, il LES, la sclerodermia, le polimiositi-dermatomiositi e le connettiviti indifferenziate, ma anche in patologie relativamente meno gravi sotto il profilo clinico, come l'osteoartrosi e la fibromialgia.

Tra i fattori di rischio di ipovitaminosi D in corso di malattia reumatica possono essere inclusi la scarsa esposizione ai raggi solari, come avviene nel LES per la fotosensibilità, e bassi livelli di attività fisica dovuti alle importanti lesioni osteoarticolari destruenti e alla conseguente limitazione funzionale che caratterizzano l'artrite reumatoide.

Oltre ai possibili polimorfismi dei geni codificanti i recettori della Vitamina D (VDR), già riscontrati in alcune patologie reumatiche, anche farmaci come gli anti-malarici, i glucocorticoidi e gli immunosoppressori possono determinare alterazioni del metabolismo della Vitamina D e l'inibizione funzionale dei recettori di questo "ormone".

L'influenza della Vitamina D sulla risposta immune di tipo innato e adattativo è stata ipotizzata in seguito all'individuazione di recettori (VDR) e dell'enzima 1 alfa-idrossilasi nei monociti, nei macrofagi, nelle cellule dendritiche, nelle cellule T-regolatorie (Treg), nei linfociti T e B attivati.

Dal punto di vista clinico sono numerosi gli studi in cui è stata rilevata una correlazione tra bassi livelli di Vitamina D e una maggiore suscettibilità allo sviluppo, all'aggravamento della fase di attività e alla comparsa delle manifestazioni cliniche renali, cardiovascolari, dismetaboliche e scheletriche, caratteristiche delle MR.

Queste osservazioni sullo stretto rapporto fra Vitamina D e MR hanno indotto gli specialisti a prestare una maggiore attenzione nel valutare e correggere l'eventuale ipovitaminosi D.

6.2 Deficit di Vitamina D e rischio di patologia reumatica autoimmune

Il deficit di Vitamina D rappresenta un importante fattore da considerare nelle MR autoimmuni, poiché gli effetti di que-

sta carenza potrebbero condizionare non solo l'iniziale sviluppo della patologia, ma anche l'aggravamento della stessa.

Nel 2007 Bikle¹ descrisse gli effetti immunologici della vitamina D e nel 2008 venne considerato il ruolo della Vitamina D nel LES².

Liao *et al.*³ nel 2009 valutarono, tra i fattori di rischio dell'artrite reumatoide, anche la possibile carenza della Vitamina D.

Questi studi hanno permesso di orientare l'attenzione dei reumatologi sul potenziale ruolo della Vitamina D, sia nella comparsa della patologia sia nell'influenzare la sua espressione clinica in termini di severità di malattia.

6.3 Effetti immunologici della Vitamina D

Dati recenti suggeriscono che un livello di 25(OH)D minore di 30ng/ml (75 nmol/l) debba essere considerato un valore insufficiente⁴.

D'altra parte, non è ancora stato chiarito quale sia il livello ottimale di Vitamina D per garantire una normale funzione immunitaria^{4,5}.

Il ruolo dell'irradiazione UVB nel determinare un adeguato livello di Vitamina D e l'irradiazione UV (UVR) rappresentano fattori indipendenti per l'insorgenza di una MR.

Sebbene l'impatto dei raggi UVB sia condizionato dalla pigmentazione della pelle, dall'abbigliamento, dal tipo di lavoro, dall'attività nel tempo libero, la variante dominante è la latitudine (e quindi l'ambiente UVR) nella quale il soggetto risiede⁶.

È stato evidenziato che vi è un'umentata incidenza di malattie autoimmuni alle alte latitudini, inizialmente della Sclerosi Multipla (MS) e poi anche del Diabete mellito tipo 1, fattore che ha stimolato l'attenzione sul rapporto tra Vitamina D e malattie autoimmuni⁶.

Altra osservazione ambientale importante è l'influenza del mese di nascita nella comparsa delle patologie immunitarie. Infatti, in uno studio inglese case-control⁷, il rischio di una malattia immunitaria, incluso il LES e l'AR era correlato con i livelli di esposizione UVB durante il secondo trimestre di gravidanza e con lo stato di Vitamina D durante il terzo trimestre.

In sostanza, i livelli di Vitamina D durante la gravidanza possono essere importanti nel condizionare il successivo sviluppo di patologie immuno-mediate.

L'azione dell'1,25(OH)2D include diversi gradi d'influenza su risposte immunitarie innate e adattative^{8,9}.

L'immunomodulazione è mediata dai recettori della Vitamina D (VDR), elementi del "nuclear receptor family of transcription factor" rilevati in quasi tutti i tipi di cellule inclusi macrofagi, cellule dendritiche, linfociti B, linfociti T e neutrofilo.

L'attivazione dei VDR nelle cellule immunitarie permette la trascrizione di geni che innescano una cascata di processi antiproliferativi, pro-differenziativi ed immunoregolatori.

Alcune cellule immunitarie (ad esempio monociti e macrofagi) esprimono l'enzima 1 alfa-idrossilasi permettendo la sintesi locale della 1,25(OH)2D che può avere effetti immunomodulatori autocrini e paracrini¹⁰.

Le cellule dendritiche sono probabilmente il primo target della 1,25(OH)2D¹¹. Modelli sperimentali in vitro hanno dimostrato che la 1,25(OH)2D inibisce la maturazione dei monociti di derivazione dendritica e riduce la loro capacità a processare e presentare l'antigene ai linfociti T¹².

La 1,25(OH)2D modula le cellule dendritiche e induce un effetto regolatorio sui linfociti T (Cellule T regolatorie-Treg, CD25+FoxP3+) determinando la produzione di interleukina-10 (IL-10)¹³ e una "downregulation" della produzione di molecole co-stimolatrici (HLA-DR, CD40, CD80, CD86) che attivano i linfociti T¹⁴. Queste influenze critiche favoriscono il ruolo tolerogenico o regolatorio delle cellule dendritiche¹⁵.

I VDR espressi dai linfociti T aumentano dopo attivazione antigenica¹⁶. La 1,25(OH)2D può ridurre, in tal modo, la proliferazione dei linfociti T (con una riduzione della IL-2) ed influire sulla differenziazione fra gli effettori della popolazione delle T-cell (con una riduzione dell'IL-12)⁹.

Sebbene le conclusioni di alcuni trial^{17,18} non siano ancora in accordo, la 1,25(OH)2D sembra avere un effetto soppressivo sulla linea Th1 (cellulo-mediata), mentre sembra favorire i processi immunitari Th2 mediati (umorali).

Lo sviluppo delle cellule Th17, importanti per la funzione dei neutrofilo e l'infiammazione, viene soppresso dalla 1,25(OH)2D riducendo la produzione di IL-23 e IL-6^{19,20}; inoltre, la 1,25(OH)2D può indurre direttamente la differenziazione dei Treg linfociti²¹.

Altri effetti della 1,25(OH)2D si esprimono attraverso la via autocrina e paracrina¹⁰; infatti, la 1,25(OH)2D sembra avere un effetto soppressivo diretto sulla proliferazione e differenziazione delle B-cellule (inclusa l'inibizione delle plasmacellule sulla produzione delle cellule della memoria) e sulla produzione di anticorpi²².

La complessa analisi dei processi im-

munitari influenzati e/o modulati dalla 1,25(OH)2D, porta a ipotizzare che la Vitamina D sopprima i processi cellulomediati (Th1 e Th17) e promuova un sistema regolatorio o tolerogenico che è in grado di controllare i sistemi che condizionano l'insorgenza delle patologie autoimmunitarie.

6.4 Malattie reumatiche e Vitamina D

6.4.1 Vitamina D e Lupus Eritematoso Sistemico (LES)

Il LES è una patologia autoimmunitaria in cui l'esposizione ai raggi solari rappresenta un importante fattore di rischio di aggravamento.

La limitazione dell'esposizione al sole e l'utilizzo di creme o presidi protettivi che vengono consigliati ai pazienti affetti da LES giustifica la frequenza con cui una deficienza di Vitamina D viene riscontrata in questi soggetti.

Infatti, alcuni studi²³⁻³⁰ hanno permesso di rilevare bassi livelli di Vitamina D nei pazienti affetti da LES, quando sono stati confrontati con soggetti sani.

In particolare, nei pazienti con bassi livelli di Vitamina D era stata riscontrata una positività degli ANA ed un'intensa attività delle B-cellule e dell'IFN- α ³¹.

Altri studi³²⁻³⁶ hanno confermato una relazione fra bassi livelli di 25(OH)D e aumento dell'attività di malattia.

L'associazione fra la Vitamina D ed il rischio di sviluppare o in qualche modo influenzare l'attività di malattia sembra essere confermato dall'associazione tra specifici polimorfismi genetici del VDR e la suscettibilità a patologie come il LES o l'AR³⁷.

Ritterhouse *et al.* hanno ipotizzato che il deficit di Vitamina D potesse giocare un ruolo importante nella formazione di autoanticorpi e nella patogenesi del LES, sulla base del riscontro che nei soggetti sani ANA-positivi era possibile rilevare con maggiore probabilità anche una deficienza di Vitamina D, rispetto ai controlli sani ANA-negativi³⁸.

La supplementazione di Vitamina D potrebbe, quindi, rientrare tra le strategie preventive³⁹, e terapeutiche del LES⁴⁰ anche se non vi è un alto livello di evidenza scientifica che possa supportare questa ipotesi e sono necessari ulteriori studi per poterla confermare.

6.4.2 Vitamina D e Artrite Reumatoide (AR)

Vi sono dati contrastanti sulla prevalenza di ipovitaminosi D e del suo eventuale ruolo nella storia clinica dei pazienti con AR.

Uno studio di Heidari B *et al.* ha dimostrato che, sebbene non vi siano differenze significative dei livelli di 25(OH)D tra pazienti con AR e controlli, vi sarebbe, comunque, un'aumentata incidenza di deficit vitaminico nelle artriti indifferenziate,

aspetto certamente importante poiché queste patologie precedono spesso l'esordio dell'AR⁴¹. Tuttavia, altri autori non hanno potuto confermare questa associazione⁴² e allo stesso modo nessuna relazione è stata trovata fra 25(OH)D, livelli ematici di Fattore Reumatoide e AntiCCP (anti-cyclic citrullinated peptide antibodies), allo scopo di prevedere il rischio di malattia⁴³.

In assenza di un'evidenza e di una chiara visione del problema relativamente al rapporto tra Vitamina D e AR, è stato ipotizzato che la Vitamina D possa essere considerata un "phase reactant", anche se bassi livelli di 25(OH)D non tendono ad aumentare né nelle fasi di remissione né nelle fasi di riduzione di altri "phase reactant", indotti dall'utilizzo di farmaci biotecnologici come l'adalimumab⁴⁴ o il rituximab⁴⁴. In letteratura sono presenti diversi studi che hanno evidenziato un possibile effetto positivo della supplementazione di Vitamina D⁴⁵⁻⁴⁸ nell'AR, anche se a tutt'oggi non abbiamo conferme di evidenza scientifica elevata che supportino l'uso di tale supplementazione da sola o in associazione con Calcio o con altri farmaci "disease modifying"⁴⁹.

6.4.3 Artrite giovanile idiopatica

Non sono molti gli studi su questo gruppo di patologie, ed il ruolo della Vitamina D nelle Artriti Giovanili Idiopatiche è stato solo ipotizzato confrontandolo con quello relativo ad altre malattie autoimmunitarie⁵⁰.

In un lavoro americano del 2011, un soggetto con recente insorgenza di questa patologia ha mostrato una correlazione negativa di scarso significato fra i livelli di 25(OH)D ed attività di malattia⁵¹.

6.4.4 Vasculiti sistemiche

Per quanto concerne le Vasculiti Sistemiche, a tutt'oggi non vi sono lavori scientifici che abbiano valutato i livelli di 25(OH)D in pazienti affetti da queste malattie.

6.4.5 Artrite psoriasica (AP)

La letteratura scientifica è piuttosto scarsa sul ruolo della vitamina D nell'AP. Possiamo, comunque, ricordare due studi effettuati in soggetti con AP, uno spagnolo ed uno canadese^{52,53}, che hanno evidenziato bassi livelli di 25(OH)D.

Inoltre, nello studio spagnolo veniva riportata anche una correlazione positiva dell'ipovitaminosi D con l'attività di malattia e con l'obesità. Secondo Gaal *et al.* l'effetto positivo della vitamina D nell'AP si manifesterebbe attraverso una temporanea riduzione delle risposte immunitarie di tipo 1 e della fase di attività della patologia. A conferma di questa possibile ipotesi, nello stesso studio, gli autori hanno riportato un miglioramento significativo dell'artropatia psoriasica nei soggetti che avevano assunto l'alfacalcidolo D3 rispetto ai controlli⁵⁴.

6.4.6 Sclerodermia

Diversi lavori hanno permesso di rilevare bassi livelli di 25(OH)D nei pazienti con Sclerodermia⁵⁵⁻⁶⁰ ed in due studi^{55,57} veniva riportata una stretta correlazione con l'attività di malattia.

In effetti, l'impatto delle alterazioni cutanee, caratterizzanti questa patologia, sembra condizionare negativamente la sintesi della Vitamina D^{56, 57}.

È interessante considerare che l'eventuale coinvolgimento della Vitamina D nella patogenesi della sclerodermia potrebbe offrire buone prospettive terapeutiche nel controllarne le riacutizzazioni.

6.4.7 Malattia di Behcet

La malattia di Behcet è una malattia infiammatoria cronica con fasi di esacerbazione e di remissione caratterizzata da manifestazioni orogenitali, oculari, muscolo scheletriche e vasculitiche. Karatay *et al.* hanno dimostrato che la concentrazione ematica di 25(OH)D era più bassa nei soggetti affetti da malattia di Behcet rispetto al gruppo di controllo⁶¹. Hamzaoui *et al.*⁶², in uno studio successivo, hanno confermato la suddetta relazione, individuando come fenomeno patogenetico fondamentale la diminuzione delle cellule Treg e lo squilibrio tra cellule Th1 e Th2 a favore delle prime. Ciò supporta l'ipotesi che la vitamina D sia un importante promoter della regolazione delle T cells nella malattia di Behcet.

Da notare che l'allele FokI F ed il genotipo F/F del VDR nei pazienti tunisini era associato in maniera significativa alla malattia di Behcet⁶³ ed in particolare era associato a manifestazioni vascolari.

6.4.8 Spondiloartropatie

Anche in queste patologie un recente studio⁶⁴ ha dimostrato che, nei pazienti con spondilite anchilosante, vi è un'associazione tra bassi livelli di 25(OH)D e dati clinici-laboratoristici di attività di malattia, pur considerando che il confronto tra pazienti affetti e controlli non ha mostrato una differenza significativa nei livelli di 25(OH)D.

6.4.9 Connettiviti

Uno studio ungherese⁶⁵ condotto su pazienti affetti da connettivite indifferenziate ha mostrato che, nonostante le variazioni stagionali dei livelli di 25(OH)D, tali livelli erano in media più bassi nei pazienti affetti da questa patologia rispetto ai controlli ed i valori più bassi erano associati ad un peggioramento ed alla progressione clinica della malattia verso forme ben differenziate.

6.5 Prevenzione

I dati desunti dalla letteratura non consentono attualmente di affermare che si possa

ridurre il rischio di una malattia reumatica in seguito ad un'adeguata supplementazione di Vitamina D.

Infatti, la possibilità di somministrare Vitamina D ed i pressanti appelli orientati ad una sua supplementazione^{49,66,67} rendono improbabile che possano essere condotti studi ben strutturati e metodologicamente corretti.

A questo proposito va ricordato un lavoro di Rossini *et al.* in cui veniva analizzata la carenza di Vitamina D in una popolazione di 581 pazienti affetti da AR (464 donne) reclutati in 22 centri italiani, omogeneamente distribuiti a livello nazionale⁶⁸. I dati raccolti hanno mostrato una frequente carenza di 25(OH)D (livelli inferiori a 20 ng/ml) nei pazienti con AR, con una prevalenza del 60%, 52% e 38%, rispettivamente nelle aree meridionali, centrali e del nord. Inoltre, i punteggi ottenuti al Disease Activity Score (DAS 28), per la valutazione dell'attività di malattia, e all'Health Assessment Questionnaire (HAQ), per la valutazione della limitazione funzionale, sono risultati mediamente peggiori nelle regioni meridionali. Questi dati sono inversamente correlati con i livelli di 25(OH)D e questa correlazione rimane statisticamente significativa dopo aggiustamento per il Body Mass Index (BMI) e le ore di esposizione al sole.

Gli autori concludono che, sebbene il link fra bassi livelli (deficit) di Vitamina D e severità dell'AR rimanga ancora da chiarire, è consigliabile proporre una supplementazione di Vitamina D a tutti i pazienti con AR come approccio preventivo antiosteoporotico⁶⁸.

Un altro interessante trial clinico ha valutato la prevalenza di ipovitaminosi D in pazienti affetti da AR comparati con soggetti sani ed, inoltre, ha analizzato l'associazione tra livelli sierici di 25(OH)D con l'attività di malattia e la disabilità. Questi autori hanno confermato che il deficit di Vitamina D nei pazienti con AR non era significativamente più frequente rispetto alla popolazione normale, mentre i livelli di 25(OH)D erano strettamente ed inversamente correlati all'attività di malattia (DAS 28) ed al grado di disabilità (HAQ). Gli Autori hanno concluso affermando che un possibile rapporto di causalità tra supplementazione di Vitamina D e risposta clinica dei pazienti affetti da AR dovrebbe essere indagato con studi longitudinali⁶⁹. È presumibile che tale effetto positivo possa ottenersi, analogamente a quanto avviene per altri effetti extrasossei della vitamina D, mediante terapie a base di colecalciferolo o calcifediolo con dosaggi in grado d'incrementare i livelli di 25(OH)D al di sopra di 40 ng/ml (vedi Capitolo 4).

Recentemente Cutolo ha ribadito il concetto che il legame tra il deficit stagionale della 1,25(OH)2D3 e l'incidenza e la severità circannuale di alcune patologie autoimmuni reumatiche, possa essere ridotto da una supplementazione di Vitamina D⁷⁰.

6.6 Conclusioni

Lavori molto recenti hanno confermato l'ipotesi che l'ipovitaminosi D possa giocare un ruolo in molte patologie reumatiche autoimmuni con meccanismi patogenetici coinvolgenti alterazioni geniche che interferiscono sul metabolismo della vitamina D^{71,72,73}. Inoltre, altri lavori hanno ulteriormente evidenziato l'ipotesi di un'influenza dell'ipovitaminosi D sull'attività di malattia^{74,75}.

Bibliografia

- Bikle DD. What is new in vitamin D: 2006–2007. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 383–388.
- Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:532–537.
- Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:279–283.
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med* 2008; 29:361–368.
- Broder AR, Tobin JN, Putterman C. Disease-specific definitions of vitamin D deficiency need to be established in autoimmune and nonautoimmune chronic diseases: a retrospective comparison of three chronic diseases. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:R191.
- Ponsonby AL, Lucas RM, van der Mei IA. UVR, vitamin D and three autoimmune diseases: multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis. *Photochem Photobiol* 2005; 81:1267–1275.
- Disanto G, Chaplin G, Morahan JM, *et al.* Month of birth, vitamin D and risk of immune mediated disease: a case control study. *BMC Med* 2012; 10:69.
- Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology* 2011; 134:123–139.
- Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38:125–139.
- Hewison M. Vitamin D and immune function: auto-crine, paracrine or endocrine? *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012; 243:92–102.
- Hart PH, Gorman S, Finlay-Jones JJ. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nat Rev Immunol* 2011; 11:584–596.
- Adorini L, Penna G, Giarratana N, *et al.* Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89–90:437–441.
- van der Aar AM, Sibiryak DS, Bakdash G, *et al.* Vitamin D3 targets epidermal and dermal dendritic cells for induction of distinct regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1532–1540; e1537.
- Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, *et al.* 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *Cytokine* 2009; 45:190–197.
- Baek F, Takiishi T, Korf H, *et al.* Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10:482–496.
- Baek F, Korf H, Overbergh L, *et al.* Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121:221–227.
- Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, *et al.* 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(p) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001; 167:4974–4980.
- Overbergh L, Decallonne B, Waer M, *et al.* 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 induces an autoantigen-specific T-helper 1/T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65 (p524-543). *Diabetes* 2000; 49:1301–1307.
- Bikle DD. Vitamin D and immune function: understanding common pathways. *Curr Osteoporos Rep* 2009; 7:58–63.
- Daniel C, Sartory NA, Zahn N, *et al.* Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid coli-

- tis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324:23–33.
- Urry Z, Xystrakis E, Richards DF, *et al.* Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function. *J Clin Invest* 2009; 119:387–398.
- Chen S, Sims GP, Chen XX, *et al.* Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007; 179:1634–1647.
- Bogaczewicz J, Sysa-Jedrzejowska A, Arkuszewska C, *et al.* Vitamin D status in systemic lupus erythematosus patients and its association with selected clinical and laboratory parameters. *Lupus* 2012; 21:477–484.
- Cutillas-Marco E, Morales-Suarez-Varela M, Marquina-Vila A, Grant W. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with cutaneous lupus erythematosus in a Mediterranean region. *Lupus* 2010; 19:810–814.
- Damanhoury LH. Vitamin D deficiency in Saudi patients with systemic lupus erythematosus. *Saudi Med J* 2009; 30:1291–1295.
- Hamza RT, Awwad KS, Ali MK, Hamed AI. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: relation to disease activity. *Med Sci Monit* 2011; 17: CR711–CR718.
- Heine G, Lahl A, Muller C, Worm M. Vitamin D deficiency in patients with cutaneous lupus erythematosus is prevalent throughout the year. *Br J Dermatol* 2010; 163:863–865.
- Kim HA, Sung JM, Jeon JY, *et al.* Vitamin D may not be a good marker of disease activity in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2011; 31:1189–1194.
- Munoz-Ortego J, Torrente-Segarra V, Prieto-Alhambra D *et al.* Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in nonsupplemented women with systemic lupus erythematosus in the Mediterranean region: a cohort study. *Scand J Rheumatol* 2012; 41:472–475.
- Souto M, Coelho A, Guo C, *et al.* Vitamin D insufficiency in Brazilian patients with SLE: prevalence, associated factors, and relationship with activity. *Lupus* 2011; 20:1019–1026.
- Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, *et al.* Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1569–1574.
- Mok CC, Birmingham DJ, Ho LY, *et al.* Vitamin D deficiency as marker for disease activity and damage in systemic lupus erythematosus: a comparison with anti-dsDNA and anti-C1q. *Lupus* 2012; 21:36–42.
- Mok CC, Birmingham DJ, Leung HW, *et al.* Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51:644–652.
- Yeap SS, Othman AZ, Zain AA, Chan SP. Vitamin D levels: its relationship to bone mineral density response and disease activity in premenopausal Malaysian systemic lupus erythematosus patients on corticosteroids. *Int J Rheum Dis* 2012; 15:17–24.
- Bonakdar ZS, Jahanshahifar L, Jahanshahifar F, Gholamrezaei A. Vitamin D deficiency and its association with disease activity in new cases of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20:1155–1160.
- Amital H, Szekanez Z, Szucs G, *et al.* Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1155–1157.
- Lee YH, Bae SC, Choi SJ, *et al.* Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2011; 38:3643–3651.
- Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, Kamen DL, Macwana SR, Roberts VC, Dedeker AB, Harley JB, Scofield RH, Guthridge JM, James JA. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1569–1574.
- Doria A, Arienti S, Rampudda M, *et al.* Preventive strategies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2008; 7:192–197.

40. Vinh Quôc Luong K, Nguyen LT. The beneficial role of vitamin D in systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol* 2012; 31:1423–1435.
41. Heidari B, Hajian-Tilaki K, Heidari P. The status of serum vitamin D in patients with rheumatoid arthritis and undifferentiated inflammatory arthritis compared with controls. *Rheumatol Int* 2012; 32:991–995.
42. Cooles FA, Pratt AG, Wilson G, *et al.* Prevalence and diagnostic outcome relating to vitamin D deficiency in new patients presenting to an early arthritis clinic over 12 months. *Clin Rheumatol* 2011; 30:1137–1138.
43. Feser M, Derber LA, Deane KD, *et al.* Plasma 25-OH vitamin D concentrations are not associated with rheumatoid arthritis (RA)-related autoantibodies in individuals at elevated risk for RA. *J Rheumatol* 2009; 36:943–946.
44. Welsh P, Peters MJ, McInnes IB, *et al.* Vitamin D deficiency is common in patients with RA and linked to disease activity, but circulating levels are unaffected by TNF α blockade: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1165–1167.
45. Gopinath K, Danda D. Supplementation of 1,25 dihydroxy vitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Int J Rheum Dis* 2011; 14:332–339.
46. Bansal AS, Henriquez F, Sumar N, Patel S. T helper cell subsets in arthritis and the benefits of immunomodulation by 1,25(OH) $_2$ vitamin D. *Rheumatol Int* 2012; 32:845–852.
47. van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, *et al.* TNF blockade requires 1,25(OH) $_2$ D $_3$ to control human Th17-mediated synovial inflammation. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:606–612.
48. Harari M, Dramsdahl E, Shany S, *et al.* Increased vitamin D serum levels correlate with clinical improvement of rheumatic diseases after Dead Sea climato-therapy. *Isr Med Assoc J* 2011; 13:212–215.
49. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmun Rev* 2010; 9:507–510.
50. Ellis JA, Munro JE, Ponsonby AL. Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:411–425.
51. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. 25-hydroxyvitamin D levels and vitamin D deficiency in children with rheumatologic disorders and controls. *J Rheumatol* 2011; 38:2000–2004.
52. Orgaz-Molina J, Buendia-Eisman A, Arrabal-Polo MA *et al.* Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:931–938.
53. Touma Z, Eder L, Zisman D, *et al.* Seasonal variation in vitamin D levels in psoriatic arthritis patients from different latitudes and its association with clinical outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63:1440–1447.
54. Gaal J, Lakos G, Szodoray P, *et al.* Immunological and clinical effects of alphacalcidol in patients with psoriatic arthropathy: results of an open, follow up pilot study. *Acta Derm Venereol* 2009; 89:140–144.
55. Vacca A, Cormier C, Piras M, *et al.* Vitamin D deficiency and insufficiency in 2 independent cohorts of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009; 36:1924–1929.
56. Calzolari G, Data V, Carignola R, Angeli A. Hypovitaminosis D in sistem sclerosi. *J Rheumatol* 2009; 36:2844.
57. Caramaschi P, Dalla Gassa A, Ruzzenente O, *et al.* Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol* 2010; 29:1419–1425.
58. Belloli L, Ughi N, Marasini B. Vitamin D in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2011; 30:145–146.
59. Arnson Y, Amital H, Agmon-Levin N, *et al.* Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2011; 10:490–494.
60. Gambichler T, Chrobok I, Hoxtermann S, Kreuter A. Significantly decreased serum 25-hydroxyvitamin d levels in a large german systemic sclerosis cohort. *J Rheumatol* 2011; 38:2492–2493.
61. Karatay S, Yildirim K, Karakuzu A, *et al.* Vitamin D status in patients with Behcet's Disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66:721–723.
62. Hamzaoui K, Ben Dhifallah I, Karray E, *et al.* Vitamin D modulates peripheral immunity in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28:S50–S57.
63. Karray EF, Ben Dhifallah I, Ben Abdelghani K, *et al.* Associations of vitamin D receptor gene polymorphisms FokI and BsmI with susceptibility to rheumatoid arthritis and Behcet's disease in Tunisians. *Joint Bone Spine* 2012; 79:144–148. *Epidemiology and health-related services* 190 www.co-rheumatology.com Volume 25 _ Number 2 _ March 2013
64. Durmus B, Altay Z, Baysal O, Ersoy Y. Does vitamin D affect disease severity in patients with ankylosing spondylitis? *Chin Med J (Engl)* 2012; 125:2511–2515.
65. Zold E, Szodoray P, Gaal J, *et al.* Vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:R123.
66. Cutolo M, Otsa K, Paolino S, *et al.* Vitamin D involvement in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:446–447.
67. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012; 12:127–136.
68. Rossini M, D'Avola G, Muratore M, *et al.* Regional differences of vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis patients in Italy. *Reumatismo*, 2013; 65(3): 113-120.
69. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, *et al.* Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:R216.
70. Cutolo M. Further emergent evidence for the vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic disease risk and prognosis. *Ann Rheum Dis April 2013 Vol 72 No 4.*
71. Varenna M, Manara M, Cantatore FP *et al.* Determinants and effects of vitamin D supplementation on serum 25-Hydroxy-vitamin D levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2012; 30: 714-719.
72. Mosaad YM, Hammad EM *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphism as possible risk factor in rheumatoid arthritis and rheumatoid related osteoporosis. *Hum Immunol.* 2014 May;75(5):452-61.
73. Fang J., Hou S. *et al.* Polymorphisms in genetics of vitamin D metabolism confer susceptibility to ocular Behçet disease in a Chinese Han population. *Am J Ophthalmol.* 2014 Feb;157(2):488-494.e6.
74. Zhao S, Duffield SJ, Moots RJ, Goodson NJ. Systematic review of association between vitamin D levels and susceptibility and disease activity of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Apr 4.
75. Bouaddi I, Rostom S, El Badri D *et al.* Vitamin D concentrations and disease activity in Moroccan children with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2014 Apr 1;15(1):115.

RACCOMANDAZIONI

Premesse

La forma attiva della Vitamina D, la 1,25-dihydroxyvitaminD (1-25(OH) $_2$ D) possiede un'azione immunomodulatrice con effetti benefici sull'autoimmunità, per cui un eventuale deficit di questa vitamina, comportando un possibile rischio di disordine immunitario, può rappresentare un fattore di rischio per la comparsa di una MR autoimmunitaria.

Variazioni nella valutazione della Vitamina D e la definizione del suo stato, come le evidenze desunte da studi osservazionali, limitano comunemente la certezza che vi sia una reale associazione causale tra l'insufficienza di Vitamina D ed il rischio di MR.

Raccomandazioni

In relazione alla possibile associazione tra ipovitaminosi D e MR infiammatorie, è consigliabile effettuare costantemente un dosaggio sierico della 25(OH) $_2$ D (B).

In caso di ipovitaminosi D è utile correggerla mediante la somministrazione di colecalciferolo o calcifediolo fino a portare i livelli di 25 (OH) $_2$ D al di sopra di 30 ng/ml (A).

Capitolo 7

Vitamina D e cancro

G. Iolascon, F. Russo, R.E. Di Rauso

7.1 Introduzione

La vitamina D agisce su molteplici pathway biologici in diversi organi ed apparati, dal momento che il VDR è espresso in molti tessuti in grado di produrre localmente la forma attivata 1,25(OH)2D. È stata ipotizzata una sua azione nella prevenzione dello sviluppo del cancro e/o nel rallentamento della crescita delle cellule tumorali. Tale attività sarebbe legata alla capacità di promuovere la differenziazione cellulare, di rallentare la crescita delle cellule neoplastiche, di stimolare la loro apoptosi e di ridurre l'angiogenesi del tessuto canceroso¹.

Diversi studi epidemiologici hanno studiato la relazione tra i livelli circolanti di 25 (OH)D, l'intake di vitamina D e il rischio di cancro. Bassi livelli circolanti di 25 (OH)D sembrano essere associati ad un incremento del rischio neoplastico, mentre un alto intake di vitamina D sembrerebbe essere associato ad una riduzione di tale rischio²⁻⁵. In realtà non è ancora oggi possibile trarre delle conclusioni certe, poiché i risultati di questi studi sono inconsistenti a causa dei numerosi errori metodologici. Per esempio, gli studi sull'apporto nutrizionale di vitamina D non tengono conto della produzione della stessa che avviene nella pelle attraverso l'esposizione alla luce solare. Inoltre nella gran parte degli studi non è definito il momento preciso del prelievo ematico sul quale viene rilevato il livello sierico di vitamina D, mentre è nota l'esistenza di ampie variazioni stagionali e circadiane della 25(OH)D sierica. Infine è possibile che il corretto atteggiamento nutrizionale verso la supplementazione vitaminica sia indicativo di un approccio "salutistico" nei comportamenti generali (alimentari, attività fisica ecc.) che sicuramente predispongono ad un minore rischio di neoplasia.

Alcune neoplasie sono state epidemiologicamente correlate alle variazioni delle concentrazioni sieriche di 25(OH)D, e tra queste il cancro della mammella, il cancro del colon retto, il cancro della prostata ed il melanoma. Anche in altri tumori meno comuni si è cercata un'associazione con la concentrazione ematica e l'intake di vitamina D; in una review del 2010 basata su 10 studi che esaminavano i soggetti affetti da cancro endometriale, esofageo, gastrico, renale, pancreatico, ovarico e da linfoma non-Hodgkin, non

è stata trovata alcuna associazione tra le concentrazioni di 25(OH)D3 e i suddetti tumori⁶. Nella stessa review è stato riscontrato un incremento del rischio di cancro del pancreas per valori alti di 25(OH)D3 (\geq a 100 nmol/l). Una più recente metanalisi non ha dimostrato, invece, una associazione tra intake di vitamina D e rischio di cancro del pancreas⁷. Come è noto, la vitamina D esercita la sua attività biologica attraverso meccanismi definiti "classici" regolando il metabolismo fosfo-calcico in organi bersaglio (intestino, rene ed osso). I meccanismi "non classici", non correlati al suo effetto sul metabolismo fosfo-calcico, sarebbero alla base della sua attività anti-neoplastica.

È indubbio che, poiché la vitamina D agisce a livello genomico, essa possa in qualche modo interagire con vie metaboliche coinvolte nella genesi della neoplasia. Inoltre i polimorfismi di geni per la sintesi di proteine facenti parte del pathway di segnale della vitamina D potrebbero essere correlati col rischio di sviluppare cancro. È stata rilevata una

up-regulation dell'espressione del VDR in diversi tumori e ciò si pensa rappresenti un'importante risposta endogena alla progressione del tumore, correlata ad una prognosi migliore. Infatti la maggior espressione dei recettori VDR nelle linee cellulari tumorali potrebbe giustificare un accresciuto effetto anti-proliferativo della vitamina D^{8,9}.

Sono state studiate eventuali associazioni tra specifici polimorfismi del VDR e determinate neoplasie, ma i risultati sono contraddittori¹⁰⁻¹². È da considerare inoltre che è difficile separare gli ipotetici effetti della vitamina D sul rischio di cancro da quelli legati all'assunzione di calcio, in particolar modo per il cancro del colon-retto. Un RCT pubblicato nel 2007 ha esaminato 1.179 donne sane ultra 55enni trattate per un terzo con 1.400/1.500 milligrammi di supplementazione calcica giornaliera, per un altro terzo con calcio più 1.100 UI di vitamina D3 al giorno e per l'ultimo terzo con placebo. Le donne trattate con calcio e vitamina D avevano un rischio notevolmente inferiore per tutti i tipi di cancro (non cutanei) esaminati, così come le donne che partivano da livelli ematici più elevati¹³. In Figura 7.1 sono mostrate le diverse vie metaboliche coinvolte negli effetti anti-neoplastici della vitamina D.

A tutt'oggi, non è possibile, quindi, fornire delle raccomandazioni sull'uso della vitamina D e dei suoi metaboliti come sostanze anti-cancerose, così come sull'apporto dietetico di calcio e vitamina D¹⁴.

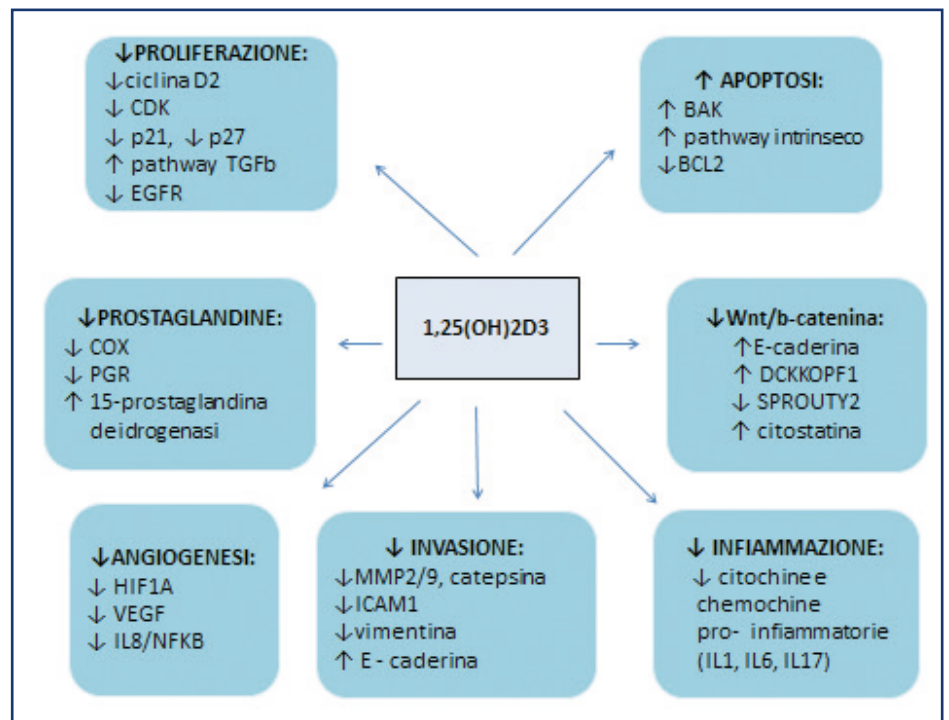


Figura 7.1. Meccanismo dei diversi effetti antineoplastici dell'1,25(OH)2D3. CDK: chinasi ciclina dipendente; MMP2: matrix metalloproteinasi 2. ICAM: intercellular adhesion molecule. BAK: Bcl2 homologous antagonist killer. Bcl2: B cell leukemia/lymphoma 2. DCKKOPF1: famiglia di proteine di Dkk1 (Wnt/b catenina). SPROUTY2: famiglia di proteine (Wnt/b catenina). TGfβ: tumor necrosis factor. EGFR: recettore del fattore di crescita dell'epidermide. COX: ciclo ossigenasi. PGR: prostaglandine recettore. HIF1a: hypoxia-inducible factor a 1. VEGF: fattore di crescita endotelio vascolare.

7.2 Vitamina D e cancro della prostata

Il cancro della prostata è il tumore maschile più comune nel mondo occidentale. Cellule della prostata sia sane che tumorali hanno recettori per la vitamina D e contengono enzimi fondamentali per il metabolismo di questo ormone. Studi epidemiologici su vaste popolazioni hanno dimostrato che i principali fattori di rischio per il cancro della prostata, come l'età avanzata, la razza nera o vivere a particolari latitudini, sono associati a ridotta sintesi di vitamina D e inversamente correlati all'esposizione a radiazioni ultraviolette¹⁵. È stata, inoltre, riportata una correlazione positiva tra mortalità per cancro della prostata ed il livello di esposizione alle radiazioni UV¹⁶.

Più recentemente è stato dimostrato che i livelli circolanti di vitamina D sono simili nelle persone anziane con e senza cancro della prostata¹⁷ e che non ci sono correlazioni tra tali livelli ed il rischio di sviluppare cancro¹⁸.

Alcuni studi hanno esaminato gli effetti dell'aggiunta di vitamina D al trattamento standard per il cancro della prostata. In uno studio su 16 uomini con carcinoma metastatico della prostata, 1 su 4 ha avuto meno dolore osseo e 1 su 3 ha avuto maggiore forza muscolare con l'assunzione di 2.000 UI di colecalciferolo al giorno per 12 settimane. È da notare che quasi la metà dei pazienti era carente di vitamina D al baseline, pertanto i benefici potrebbero essere dovuti alla normalizzazione dell'introito vitaminico, che ne permette una normale attività su ossa e muscoli, più che ad un ruolo antineoplastico¹⁹.

Tuttavia, non vi è ancora accordo sul ruolo della vitamina D nel rischio di cancro della prostata, dal momento che sono state riportate evidenze sia in termini positivi^{20,21} che nulli²² o addirittura negativi²³.

È da sottolineare che, in molti studi, la vitamina D è stata somministrata a dosi considerate efficaci per la prevenzione della osteoporomalia involutiva, quindi ben inferiori alla massima dose tollerata. Nei modelli pre-clinici sia in vivo che in vitro, invece, sono necessarie esposizioni a dosi molto alte di vitamina D per ottenere effetti anti-tumorali.

7.3 Vitamina D e cancro della mammella

Studi di laboratorio, genetici ed epidemiologici supportano la correlazione tra vitamina D e cancro della mammella²⁴⁻²⁷.

Sia le cellule mammarie sane che quelle neoplastiche esprimono il VDR che potrebbe avere un ruolo nel fisiologico sviluppo della ghiandola mammaria. Inoltre, entrambi i tipi di cellule esprimono l'attività dell'enzima l'idrossilasi, che le rende capaci di sintetizzare localmente l'1,25(OH)2D.

L'1,25(OH)2D ha mostrato di indurre l'arresto del ciclo cellulare incrementando

l'espressione di inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti come p21 e p27 in cellule di linee cellulari neoplastiche MCF-7^{28,29}. Il metabolita attivo della vitamina D può regolare l'espressione di oncogeni come c-myc e c-fos e le azioni di diversi fattori di crescita, tra cui EGF, TGF e IGF-1³⁰. L'1,25(OH)2D può anche indurre apoptosi nelle cellule tumorali³¹ mediante regolazione (in basso) del livello di espressione di proteine anti-apoptotiche come Bcl-2 e Bcl-XL rispetto alle pro-apoptotiche Bax e Bak³².

Diversi studi hanno evidenziato una correlazione inversa tra livelli circolanti di 1,25(OH)2D e rischio di sviluppare il cancro della mammella, soprattutto quando tali livelli sono inferiori ai 20 ng/ml²⁵. Garland *et al.*, in un'analisi focalizzata sullo stesso rapporto inverso e dividendo i valori sierici di 25(OH)D3 in quintili, hanno dimostrato, su 1760 soggetti, una riduzione del rischio di sviluppare cancro al seno pari al 50% nei soggetti con valori superiori a 52 ng/ml rispetto a coloro che avevano valori inferiori a 13 ng/ml²⁴.

Lo studio WHEL (Women's Healthy Eating and Living) ha messo a confronto il rapporto tra i livelli circolanti di 25(OH)D, l'apporto dietetico, la supplementazione e l'intake totale di vitamina D con nuovi casi o recidive di cancro mammario. Nessuna associazione significativa è stata riscontrata durante il periodo pre- e post-menopausale per recidive locali, regionali o a distanza o per morte, eccetto nelle donne in pre-menopausa nelle quali è stata riportata una significativa relazione inversa tra l'assunzione di vit D con la dieta e la comparsa di recidive^{33,34}. Una più recente rianalisi dei dati sulla stessa popolazione non ha evidenziato un'associazione tra status vitaminico D e staging del cancro mammario³⁵. Nonostante un rilevante numero di studi clinici sull'utilizzo della vitamina D nel carcinoma della mammella, i dati sono ancora insufficienti per raccomandare una supplementazione con vitamina D, sia ai fini preventivi che terapeutici³⁶. Nelle more di nuove evidenze scientifiche in merito, è ragionevole cercare di raggiungere livelli ematici di 25(OH)D >30 ng/ml, utilizzando colecalciferolo o calcifediolo, in tutte le pazienti con diagnosi di carcinoma mammario³⁷.

7.4 Vitamina D e tumori della pelle

L'esposizione al sole è fondamentale per la sintesi della vitamina D, ma costituisce anche il principale fattore di rischio ambientale che aumenta la suscettibilità ai tumori cutanei. Questi sono tra le più frequenti neoplasie sia negli uomini che nelle donne. Circa l'80% sono carcinomi basocellulari, 16% carcinomi a cellule squamose ed il 4% melanomi³⁸.

La relazione tra esposizione al sole e rischio

di tumore della pelle è comunque complessa. Per quanto riguarda il melanoma, il maggior rischio sembra essere legato ad un'esposizione solare di tipo intermittente ed associata a scottature.

Le cellule cancerose del cancro basocellulare, del cancro a cellule squamose e del melanoma contengono i recettori della vitamina D. Il ruolo potenziale di protezione, da parte del sistema vitaminico D, dall'insorgenza di tumori cutanei, ha avuto un forte supporto dal lavoro di Zinser *et al.*³⁹ che hanno dimostrato che l'85% dei topi knock-out per il VDR sviluppavano tumori cutanei entro due mesi dalla somministrazione di un agente cancerogeno, mentre nessun tumore sviluppavano i topi controllo che esprimevano il recettore. In realtà si ipotizzano tre diversi meccanismi potenziali attraverso i quali si esercita tale ruolo protettivo. Il primo meccanismo è centrato sul ruolo induttivo del sistema vitaminico D nella proliferazione e nella differenziazione dei cheratinociti. In particolare due pathway sembrano essere coinvolti, sia nella proliferazione che nella differenziazione: l'Hedgehog e la via Wnt/beta catenina. In animali da esperimento la mancanza del VDR causa un'iperespressione del pathway Hedgehog ed un'iperattivazione del pathway Wnt/beta catenina^{40,41}. L'1,25(OH)2D è in grado di sopprimere entrambi questi pathway nelle cellule che esprimono il VDR. Di conseguenza, in assenza di un adeguato livello di 25(OH)D nel siero, si realizzerebbe un'iperespressione di Hedgehog e di Wnt/beta catenine che condurrebbero ad un incremento della proliferazione ed ad una riduzione della differenziazione cellulare, associate allo sviluppo del tumore. La vitamina D, inoltre, ha un ruolo importante nella genesi e nell'accrescimento di tali tumori, in considerazione della sua attività sul sistema immunitario della pelle. Come è stato già esposto nel capitolo 1, l'1,25(OH)2D promuove l'immunità innata e sopprime l'immunità adattativa. L'UVB verosimilmente agisce con le stesse modalità (promuove l'immunità innata e deprime quella adattativa), probabilmente perché stimola la produzione di 25(OH)D. È stato dimostrato, inoltre, che la vitamina D svolge i suoi effetti anti-tumorali aumentando la suscettibilità delle cellule del melanoma umano all'azione delle cellule Natural Killer (NK) attraverso l'Hsp60 che media un'up-regulation dell'espressione di FAS⁴². Il terzo meccanismo mediante il quale il sistema vitaminico D esercita un'azione protettiva sul cancro della cute è focalizzato sulla capacità di rigenerazione del danno del DNA con una insufficiente riparazione dei suoi fotoprodotti. I più conosciuti fra questi sono i dimeri di pirimidina ciclobutano (CPDs). Recenti indagini mostrano che la vitamina D riduce il numero dei dimeri di CPDs

nei cheratinociti umani dopo irradiazione con UVB⁴³⁻⁴⁵.

È stata dimostrata un'associazione tra bassi livelli circolanti di 25(OH)D e la progressione del melanoma, con sostanziali ridotti livelli di questa vitamina nei pazienti con progressione del melanoma in stadio IV rispetto a quelli in stadio I. Inoltre i pazienti con livelli di 25(OH)D più bassi (inferiori a 10 ng/ml) svilupparono più precocemente metastasi a distanza rispetto a quelli con livelli più alti (>20ng/ml)⁴⁶. Nelle persone a rischio o portatori di cancro della cute, anche in considerazione dei comportamenti che prevedono una riduzione importante dell'esposizione alla luce solare, è comunque da suggerire una terapia con colecalciferolo o calcifediolo, ladove sia presente un'ipovitaminosi comprovata da bassi livelli sierici di 25(OH)D, al fine di portarne i tassi ematici a 60-85 nmol/L.

7.5 Vitamina D e cancro colon-rettale

È stato da tempo osservato che la mortalità da cancro del colon-retto aumenta con la latitudine geografica e quindi con la conseguente correlata riduzione dei livelli ematici di vitamina D per minore esposizione alle radiazioni UVB³. Lieberman *et al.* in uno studio su più di 3.000 adulti (soprattutto uomini) sottoposti a colonscopia, hanno dimostrato che i soggetti con maggiore intake di vitamina D avevano meno probabilità di avere un cancro avanzato rispetto a quelli con basso intake⁴⁷. Lo studio Women's Health Initiative, pubblicato nel 2006, ha esaminato 36.000 donne in menopausa suddividendole in 2 gruppi: una metà trattata con vitamina D e calcio e l'altra con placebo per 7 anni. Il rischio di cancro non è risultato essere più basso nel gruppo che prendeva vitamina D. Alcuni critici dello studio hanno osservato che la dose somministrata (400 UI al giorno) era troppo bassa per determinare un effetto anti-neoplastico evidente e che molte donne, per giunta, avevano una bassa compliance. I livelli ematici medi di vitamina D e calcio delle donne al baseline erano circa il doppio rispetto alla media americana ed inoltre le donne arruolate erano state autorizzate a prendere dosi aggiuntive di vitamina D e calcio a loro discrezione. Questi fattori possono aver limitato la capacità dello studio di individuare eventuali differenze. È interessante notare che il rischio di cancro colon-rettale era inferiore nelle donne con più alti livelli ematici di vitamina D all'inizio dello studio, come pure è da tenere presente che i livelli sierici di vitamina D potrebbero riflettere anche altri fattori di rischio per cancro come l'obesità⁴⁸.

Una meta-analisi di studi epidemiologici longitudinali ha valutato la relazione tra i livelli ematici di vitamina D ed il rischio di cancro del colon-retto, evidenziando un

rapporto inverso: un incremento dei livelli di 25(OH)D di 20 ng/ml era associato ad una riduzione del rischio del 59% per il cancro del retto e del 22% per il cancro del colon⁴⁹. Tale relazione inversa è stata confermata da Jenab *et al.*, che hanno esaminato la popolazione dello studio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) al fine di valutare l'associazione tra livelli pre-diagnostici di 25(OH)D ed apporto dietetico di calcio e vitamina D con il rischio di cancro colon-rettale nelle popolazioni europee. I risultati hanno mostrato che i soggetti con i livelli più bassi di concentrazione di 25(OH)D (<25 nmol/l) avevano un RR (incident rate ratio) di 1,32, quelli con valori medio-bassi (25,0-49,9 nmol/l) avevano un RR di 1,28, mentre i soggetti con valori medi, compresi tra 75 e 99,9 nmol/l, avevano un RR di 0,88; infine quelli con valori decisamente alti (>100 nmol/l) avevano un RR di 0,77. In pratica, i pazienti con livelli alti di 25(OH)D (>100 nmol/l), presentavano una riduzione del 40% del rischio di sviluppare il cancro del colon-retto, rispetto a coloro che avevano livelli inferiori a 25 nmol/l⁵⁰.

La vitamina D ed i suoi metaboliti agiscono con un effetto inibente sulla progressione del cancro colon-rettale, attraverso vari meccanismi, ad esempio interagendo con il segnale wnt/beta-catenina e con la risposta immune innata^{51,52}.

Accanto all'attività anti-proliferativa, pro-apoptica ed anti-angiogenetica si ipotizza che la vitamina D, nella prevenzione del cancro colon rettale, agirebbe mediante diversi pathway che regolano la sintesi di citochine infiammatorie con una riduzione o una soppressione nella produzione di queste^{53,54}. L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro, ente appartenente all'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel 2008 ha pubblicato un report ed ha concluso che le evidenze sul ruolo della vitamina D nel rischio di tumore del colon-retto sono buone, quelle sul rischio di tumore mammario sono deboli, mentre quelle sul rischio di cancro della prostata sono inconcludenti⁵⁵.

7.6 Ruolo del calcidiolo

Le concentrazioni sieriche del calcidiolo sono un valido indicatore clinico della disponibilità di vitamina D ed in vivo sono 1.000 volte superiori rispetto a quelle del calcitriolo; i recettori VDR sembrano essere occupati soprattutto dal calcidiolo e se questo fosse completamente inattivo nessuna azione della vitamina D sarebbe evidenziabile⁵⁶.

È stato dimostrato che il calcidiolo è in grado di inibire la crescita di cellule stromali umane di prostata ad alte concentrazioni fisiologiche (250 nM), lì dove sarebbero necessarie concentrazioni di calcitriolo tossiche per ottenere lo stesso

effetto⁵⁷. Se ne deduce che il calcidiolo può essere l'ormone chiave nella regolazione della differenziazione e dell'equilibrio mitotico. Il calcitriolo, invece, potrebbe essere maggiormente coinvolto nella regolazione dell'equilibrio del calcio intra- ed extracellulare, attraverso il PTH⁵⁸.

Le concentrazioni sieriche di 25(OH)D più efficaci per l'attività antitumorale sembrano essere tra i 90 ed i 110 nmol/l (36-44 ng/ml). Il calcifediolo, somministrato quotidianamente o in bolo settimanale è circa 2-3 volte più potente del colecalciferolo nell'incrementare il livello sierico di 25(OH)D³ e riesce a portare più rapidamente queste concentrazioni al di sopra di 75 nmol/l (30 ng/ml) rispetto al colecalciferolo⁵⁹.

Bibliografia

1. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK - Vitamin D and prevention of cancer - ready for prime time? N Engl J Med. 2011 Apr 14;364(15):1385-7
2. Giovannucci E. - The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review - Cancer Causes Control. 2005 Mar;16(2):83-95
3. Garland, C.F., Garland F.C. - Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? Int J Epidemiol. 1980 Sep;9(3):227-31
4. Ali M.M., Vaidya V. Vitamin D and cancer. J Cancer Res Ther. 2007 Oct-Dec;3(4):225-30
5. Boscoe F.P., Schymura M.J. - Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States. BMC Cancer. 2006 Nov 10;6:264.
6. Helzlsouer KJ for the VDRP Steering Committee - Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. Am J Epidemiol. 2010 Jul 1;172(1):4-9
7. Genkinger JM - Dairy products and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of 14 cohort studies. Ann Oncol. 2014 Mar 14
8. Pelczynska M., Wietrzyk J. et al. - Correlation between VDR expression and antiproliferative activity of vitamin D3 compounds in combination with cytostatics. Anticancer Res. 2005 May-Jun;25(3B):2235-40
9. Seubwai W., Wongkham C., Puapairoj A., Khuntikeo N., Wongkham S. - Overexpression of vitamin D receptor indicates a good prognosis for cholangiocarcinoma: implications for therapeutics. Cancer. 2007 Jun 15;109(12):2497-505
10. Ma J., Stampfer M.J., Gann P.H. et al. - Vitamin D receptor polymorphisms, circulating vitamin D metabolites, and risk of prostate cancer in United States physicians. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1998 May;7(5):385-90
11. McCullough M.L., Bostick R.M., Mayo T.L. - Vitamin D gene pathway polymorphisms and risk of colorectal, breast and prostate cancer. Annu. Rev. Nutr. 2009;29:111-32
12. Touvier M., Chan D.S., Lau R. et al. - Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms and colorectal cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 May;20(5):1003-16
13. Lappe JM et al. - Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. Am J Clin Nutr. 2007 Jun;85(6):1586-91
14. J Ross AC1, Manson JE et al. - 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
15. Schwartz, G. G., and Hulka, B. S. (1990) - Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). Anticancer Res. 1990 Sep-Oct;10(5A):1307-11
16. Chen L., Davey Smith G., et al. - Genetic variants in the vitamin D receptor are associated with advanced prostate cancer at diagnosis: findings from the prostate testing for cancer and treatment study and a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Nov;18(11):2874-81
17. Subhashini Yaturu et al. - Vitamin D levels in Sub-

- jects with prostate cancer compared to age matched controls. *Prostate Cancer*. 2012;2012:524206
18. Gandini, Boniol et al. – Meta- analysis of observational studies of serum 25- hydroxyl vitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer*. 2011 Mar 15;128(6):1414-24.
 19. Van Veldhuizen PJ, Taylor SA et al. - Treatment of vitamin D deficiency in patients with metastatic prostate cancer may improve bone pain and muscle strength. *J Urol*. 2000 Jan;163(1):187-90
 20. Mikhak et al. – VitaminD receptor (VDR) gene polymorphisms and haplotypes, interactions with plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25 – dihydroxyvitamin D and prostate cancer risk. *Prostate*. 2007 Jun 15;67(9):911-23
 21. Li et al. – A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms and prostate cancer. *PLoS Med*. 2007 Mar;4(3):e103
 22. Travis et al. - Serum vitamin D and risk of prostate cancer in a case – control analysis nested within the European Perspective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Epidemiol*. 2009 May 15;169(10):1223-32
 23. Corder et al. – Vitamin D and prostate cancer: a pre-diagnostic study with stored sera. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1993 Sep-Oct;2(5):467-72
 24. Garland, C. F., Gorham et al. - Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Mar;103(3-5):708-11
 25. Abbas, S., Linseisen, J. Et al. - Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer results of a large case-control study. *Carcinogenesis*. 2008 Jan;29(1):93-9. Epub 2007 Oct 31
 26. Colston, K. W. - Vitamin D and breast cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Aug;22(4):587-99
 27. Mohr, S. B., Garland et al. - Relationship between low ultraviolet B irradiance and higher breast cancer risk in 107 countries. *Breast J*. 2008 May-Jun;14(3):255-60
 28. Jensen SS, Madsen MW, Lukas J et al. - Inhibitory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the G(1)-S phase-controlling machinery. *Mol Endocrinol*. 2001 Aug;15(8):1370-80
 29. Simboli-Campbell M, Narvaez CJ, van Weelden K et al. - Comparative effects of 1,25(OH)2D3 and EB1089 on cell cycle kinetics and apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 1997 Jan;42(1):31-41
 30. Colston KW, Hansen CM. - Mechanisms implicated in the growth regulatory effects of vitamin D in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2002 Mar;9(1):45-59
 31. James SY, Mackay AG, Colston KW. - Effects of 1,25 dihydroxyvitamin D3 and its analogues on induction of apoptosis in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1996 Jul;58(4):395-401
 32. Narvaez CJ, Zinser G, Welsh J. - Functions of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) in mammary gland: From normal development to breast cancer. *Steroids*. 2001 Mar-May;66(3-5):301-8
 33. Jacobs, E. T., Thomson, C. A. et al. - Vitamin D and breast cancer recurrence in the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Study. *Am J Clin Nutr*. 2011 Jan;93(1):108-17
 34. Vrieling, A., Hein, R., Abbas, S. et al. - Serum 25-hydroxyvitamin D and post-menopausal breast cancer survival: a prospective patient cohort study. *Breast Cancer Res*. 2011 Jul 26;13(4):R74
 35. Jacobs ET, Thomson CA et al. - Correlates of 25-hydroxyvitamin D and breast cancer stage in the Women's Healthy Eating and Living Study. *Nutr Cancer*. 2013;65(2):188-94
 36. Crew – Vitamin D: are we ready to supplement for breast cancer prevention and treatment. *ISRN Oncol*. 2013;2013:483687
 37. Shao T, Klein P, Grossbard ML – Vitamin D and breast cancer. *Oncologist*. 2012;17(1):36-45
 38. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *Cancer J Clin*. 2001 Jan-Feb;51(1):15-36.
 39. Zinser GM1, Sundberg JP, Welsh J. Vitamin D(3) receptor ablation sensitizes skin to chemically induced tumorigenesis *Carcinogenesis*. 2002 Dec;23(12):2103-9
 40. Teichert AE, Elalieh H, Elias PM, Welsh J, Bikle DD. Over-expression of hedgehog signaling is associated with epidermal tumor formation in vitamin D receptor-null mice. *J Invest Dermatol*. 2011; 131:2289–2297
 41. Bikle DD. The vitamin D receptor: a tumor suppressor in skin. *Discov Med*. 2011; 11:7–17
 42. Lee, J. H., Park, S., Cheon, S., Lee, J. H. et al. - 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) enhances NK susceptibility of human melanoma cells via Hsp60-mediated FAS expression. *Eur J Immunol*. 2011 Oct;41(10):2937-46
 43. Lee J. H., Youn J. I. - The photoprotective effect of 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 on ultraviolet B-induced damage in keratinocyte and its mechanisms of action. *J Dermatol Sci*. 1998 Sep;18(1):11-8
 44. De Haes, P., Garmyn, M., Ver-stuyf, A et al. - Two 14-cis analogues of 1,25 dihydroxyvitamin D3 protect human keratinocytes against the effects of UVB. *Arch Dermatol Res*. 2004 May;295(12):527-34.
 45. Trémezaygues, L., Sticherling, M., Pfohler et al. - Cutaneous photo-synthesis of vitamin D: an evolutionary highly-conserved endocrine system that protects against environmental hazards including UV-radiation and microbial infections. *Anticancer Res*. 2006 Jul-Aug;26(4A):2743-8
 46. Nürnberg, B., Gräber, S et al.- Reduced serum 25-hydroxyvitamin D levels in stage IV melanoma patients. *Anticancer Res*. 2009 Sep;29(9):3669-74
 47. Lieberman DA, Prindiville S et al. - Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2003 Dec 10;290(22):2959-67
 48. Wactawski-Wende, J., Kotchen, J. M., Anderson, G. L., Assaf, A. R., Brun-ner, R. et al. - Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Feb 16;354(7):684-9.
 49. Yin, L., Grandi, N., Raum, E. et al. - Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Jul 1;30(2):113-25
 50. Jenab M., Bueno-de-Mesquita, H. B. Ferrari et al. - Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ*. 2010 Jan 21;340:b5500
 51. Shah, S., Islam, M. N., Dakshanamurthy, et al. - The molecular basis of vitamin D receptor and beta-catenin crossregulation. *Mol Cell*. 2006 Mar 17;21(6):799-809
 52. Byers, S. W., Rowlands, T., Beildeck, M., and Bong, Y. S. - Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012 Mar;13(1):31-8
 53. Sun J et al. – Lithocolic acid down-regulation of NF-kappa B activity through vitamin D receptor in colonic cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008 Jul;111(1-2):37-40
 54. Tse AK et al. – 1alpha,25 Dihydroxyvitamin D3 inhibits transcriptional potential of nuclear factor kappa B in breast cancer cells. *Mol Immunol*. 2010 May;47(9):1728-38
 55. IARC (2012) - Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports, vol 5 (2008) Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
 56. Vuolo L., Di Somma C., Faggiano A., Colao A. – Vitamin D and Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012 Apr 23;3:58
 57. Lou et al. – 25 HydroxyvitaminD3 is an active hormone in human primary prostatic stromal cells. *FASEB J*. 2004 Feb;18(2):332-4. Epub 2003 Dec 4
 58. Tuohimaa P. - Vitamin D, aging and cancer. *Nutr Rev*. 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S147-52
 59. Jetter et al. - Pharmacokinetics of oral vitamin D3 and calcifediol. *Bone*. 2014 Feb;59:14-9

RACCOMANDAZIONI

- Non esistono evidenze scientifiche robuste a favore della supplementazione di vitamina D nella prevenzione e/o nella terapia del cancro (B).
- In alcune forme tumorali come il cancro mammario e il cancro colon-rettale, il miglioramento della concentrazione ematica deficitaria di 25(OH)D potrebbe essere correlato ad un minor rischio di sviluppare la neoplasia e/o minor rischio di progressione della stessa (B).
- È necessario correggere l'ipovitaminosi D riportando i valori di 25(OH)D almeno a 30 ng/ml (A).
- Il calcifediolo per la rapidità di azione ed efficacia potrebbe avere indicazione nella correzione dell'ipovitaminosi D nel paziente neoplastico (B).
- Livelli circolanti adeguati di vitamina D sono richiesti per un assorbimento di calcio ottimale; il calcio ed i derivati del latte sono associati ad un ridotto rischio di sviluppare cancro del colon-retto ed un numero crescente di studi supporta un ruolo protettivo del calcio nel cancro del colon-retto e nell'adenoma colon-rettale (B).

Capitolo 8

Vitamina D ed attività sportiva

L. Panella, F. Gervasoni, A. de Sire, I. Funaro

8.1 Introduzione

La vitamina D è, in realtà, un ormone di natura seco-steroidica¹ prodotto nella cute sottoposta a radiazioni ultraviolette di tipo B (comunemente note come UVB), aventi lunghezza d'onda compresa tra 290 e 315 nm². I raggi UVB convertono il 7-deidrocolesterolo, presente negli strati più profondi dell'epidermide, in pre-vitamina D₃. Questa viene rapidamente idrossilata dapprima a livello epatico in 25-idrossivitamina D₃ e successivamente, soprattutto a livello renale³, nella forma metabolicamente attiva: 1,25-diidrossivitamina D₃ [1,25(OH)₂D], chiamata anche calcitriolo⁴.

La produzione a livello cutaneo di vitamina D non rappresenta l'unica fonte di approvvigionamento per l'organismo: può essere infatti introdotta attraverso la dieta. Per questo motivo è possibile incrementare la disponibilità di vitamina D per via orale assumendo alimenti "fortificati", oppure ricorrendo alla supplementazione farmacologica.

La vitamina D è un ormone con effetto pleiotropico all'interno dell'organismo: il recettore specifico (chiamato *vitamin D receptor*, *VDR*) è stato riconosciuto in numerosi tessuti "bersaglio" (tessuto osseo, muscolo scheletrico, apparato digerente, sistema nervoso e sistema cardio-circolatorio)⁵.

L'eterogeneità recettoriale giustifica la molteplicità di effetti biologici della vitamina D, funzioni peraltro ancora non completamente chiarite e descritte (vedi capitolo 1).

8.2 Vitamina D e performance fisica

La possibile correlazione tra vitamina D e prestazione sportiva è nota da tempo a preparatori atletici e federazioni sportive. Molto esaustiva è, in questo senso, l'esperienza della *German Swimmers' Association*: nel 1927 decisero di esporre gli atleti a trattamenti con lampade solari per migliorarne le *performance*. Il successo di questo provvedimento generò un'accesa controversia poiché l'irradiazione fu considerata alla stregua di una sostanza dopante⁶.

Nel 1938, scienziati russi stabilirono che l'irradiazione ultravioletta migliorava la velocità nei 100 metri piani di 4 studenti comparati a controlli non irradiati e sottoposti allo stesso programma di allenamento quotidiano. L'irradiazione con UV era capace di portare l'incremento in veloci-

tà ottenuto con l'allenamento dall'1,7% (studenti non irradiati) al 7,4% (soggetti irradiati)⁷.

Un analogo studio tedesco su 32 studenti di medicina, sottoposti due volte a settimana per 6 settimane a sedute di irradiazione con UV, mostrò un miglioramento del 13% in termini di prestazioni su cicloergometro rispetto ai controlli non irradiati⁸.

Ancora scienziati tedeschi hanno documentato non solo l'incremento in termini di prestazione atletica, ma anche di una significativa riduzione del dolore cronico secondario a trauma sportivo, nei soggetti sottoposti ad irradiazione UV, in modo così convincente da essere notificato al "National German and International Olympic Committee"⁹.

Negli stessi anni Ronge *et al.*¹⁰ eseguirono un interessante esperimento su 120 scolari sottoposti ad un'irradiazione con luci UV ambientali per 9 mesi l'anno. I bambini irradiati mostrarono una superiorità, rispetto ai coetanei non irradiati, al cicloergometro, del 56%. Se poi ai soggetti non irradiati veniva somministrata vitamina D alla dose singola di 250.000 UI, la loro performance cardiovascolare migliorava drasticamente, avvicinandosi a quella del gruppo irradiato. Ronge per primo con-

cluse che "è la produzione di vitamina D (o di uno steroide collegato) che spiega il successo delle radiazioni UV per quanto riguarda la performance fisica". Numerosi studi successivi hanno confermato che già una singola dose di irradiazione UV era in grado di migliorare forza, velocità ed endurance di giovani atlete.

Nelle persone attive, i livelli ematici di 25(OH)D subiscono delle variazioni stagionali molto importanti. Anche le prestazioni sportive parrebbero avere un picco nella tarda estate, in un periodo stagionale simile a quello del picco di concentrazione ematica di 25(OH)D, per poi diminuire progressivamente in autunno e raggiungere il nadir alla fine dell'inverno, alla stessa stregua di quanto avviene per la concentrazione sierica di 25(OH)D. Questa provata associazione temporale non ci consente però di affermare con certezza che vi sia un rapporto causa-effetto, poiché entrambe le variazioni potrebbero essere secondarie al fatto che nel periodo dell'autunno-inverno, l'atleta si allena di meno e si espone di meno alla luce solare. Tuttavia, Hettinger e Muller¹¹ hanno provato che nei periodi invernali esiste comunque una minore "allenabilità" della muscolatura dei flessori di polso in soggetti sottoposti a training quotidiano per 7-10 mesi consecutivi, con significative differenze stagionali (ottimale nella tarda estate, un calo brusco in autunno, e un nadir in inverno) (Fig. 8.1).

In un capitolo precedente è stato descritto il ruolo trofico della vitamina D sul muscolo scheletrico: sembra che vengano incentivati, in particolare, la proliferazione e l'incremento volumetrico delle fibre muscolari di tipo 2b. Tali fibre (definite

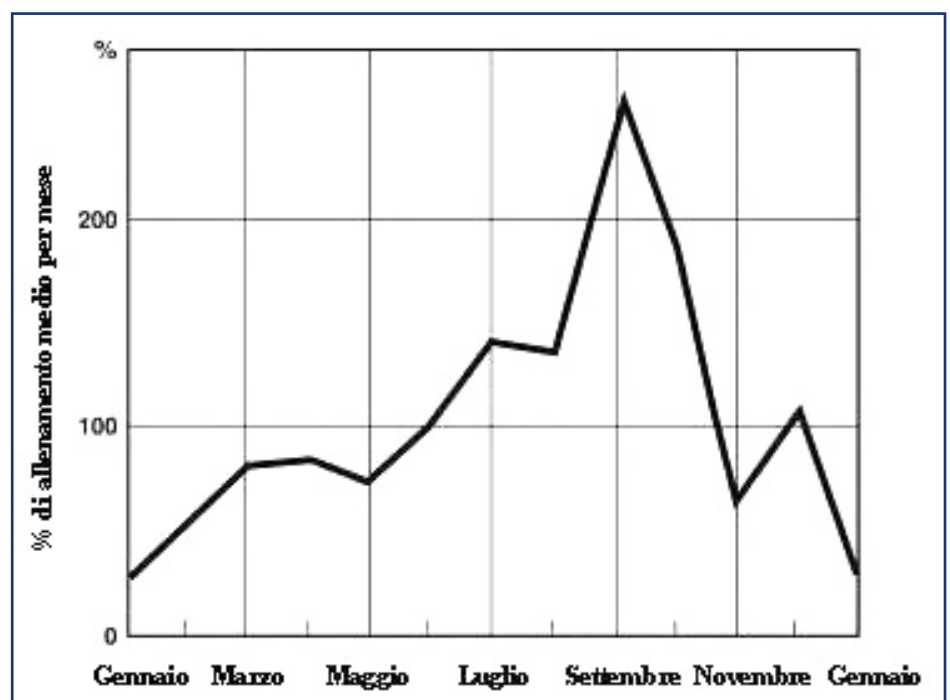


Figura 8.1. Variazioni stagionali della "allenabilità" del muscolo striato.

anche “bianche”) sono in grado di esprimere maggiore potenza, risultando coinvolte principalmente in attività anaerobiche (rapide e intense). Sportivi impegnati in gesti atletici esplosivi e di breve durata (come, ad esempio, i velocisti o i sollevatori di pesi) potrebbero quindi beneficiare degli effetti della vitamina D sulla proliferazione muscolare. L'attività miogenica potrebbe contribuire, inoltre, a contrastare i meccanismi apoptotici indotti a livello muscolare dall'intensa attività sportiva.

Stati carenziali cronici compromettono anche l'attività non-genomica della vitamina D, determinando anomalie della contrazione e del rilasciamento muscolare. Tali alterazioni sono riscontrabili con lo studio elettromiografico su pazienti in condizioni di ipovitaminosi D (vedi Capitolo 4).

Diversi studi randomizzati e controllati¹²⁻¹⁶ condotti su adulti anziani hanno provato l'efficacia della supplementazione di vitamina D su diversi parametri di funzionamento neuromuscolare, compresi l'equilibrio, la forza muscolare e il tempo di reazione, mentre altri non hanno trovato alcun effetto¹⁷⁻¹⁹. Uno studio caso-controllo²⁰ ha mostrato che in soggetti più giovani, ma gravemente carenti di vitamina D, si realizzano notevoli miglioramenti in termini di prestazione neuromuscolare con la supplementazione della stessa.

In uno studio recente, Close *et al.* hanno mostrato una diretta interdipendenza tra i valori ematici ritenuti ottimali di 25(OH)D e forza, potenza e velocità nell'esecuzione del gesto atletico²¹.

Di sicuro, in numerosi sport, la rapidità nell'esecuzione del gesto atletico in risposta ad uno stimolo proveniente dall'esterno con una considerevole riduzione delle latenze è fondamentale per ottenere una *performance* soddisfacente. È verosimile che i benefici in termini di rapidità nell'esecuzione del movimento siano correlati alla presenza di strutture recettoriali per la vitamina D, oltre che a livello della muscolatura striata, anche in sede di sistema nervoso centrale²²⁻²³.

Il confronto tra studi è, comunque, estremamente difficile dal momento che in essi viene utilizzata una grande varietà di preparati vitaminici a vario dosaggio, in soggetti con valori basali di 25(OH)D a livelli molto diversificati.

8.3 Ipovitaminosi D ed attività sportiva

L'ipovitaminosi ha assunto una connotazione pressoché pandemica²⁴: circa un miliardo di persone al mondo presenta livelli ematici di vitamina D inferiori ai valori ottimali²⁵. Questo dato, però, potrebbe essere addirittura sottostimato: studi internazionali rivelano che oltre il 50% della popolazione mondiale presenta condizioni di carenza o insufficienza di vitamina D. La terza National Health and Nutrition

Examination Survey (NHANES III) ha documentato un significativo incremento dell'insufficienza di vitamina D negli ultimi 30 anni²⁶; attualmente più del 77% degli Americani presenta livelli ematici insufficienti²⁷.

Gli sportivi presentano valori ematici di vitamina D sovrapponibili a quelli della popolazione generale, pertanto il riscontro di condizioni di carenza è un'evenienza tutt'altro che rara.

È possibile identificare precocemente stati carenziali in giovani atleti ricorrendo al dosaggio dei livelli ematici di 25(OH)D, la forma intermedia, dotata di un'emivita di circa 3 settimane. Il metabolita attivo [1,25(OH)₂D]²⁸ offre una misura meno attendibile della disponibilità a causa della breve emivita (circa 4 ore).

Il principale fattore promuovente è l'esposizione alla luce solare; i livelli sierici sono quindi condizionati dal periodo dell'anno in cui si esegue il dosaggio. Per questo motivo sarebbe opportuno programmare il controllo degli esami ematochimici, includendo il dosaggio della 25(OH)D, al termine della stagione estiva, quando si suppone che la concentrazione sia massima. La lettura di questo dato consente di inquadrare l'atleta, valutando se l'esposizione alla luce solare durante i mesi estivi sia stata sufficiente a garantire un'adeguata produzione endogena.

La vitamina D, prodotta dall'irradiazione cutanea con raggi UVB o introdotta con l'alimentazione, viene immagazzinata nel tessuto adiposo per essere rilasciata in circolo nel corso dei mesi invernali, quando l'esposizione alla luce solare risulta essere insufficiente. Il dosaggio di 25-idrossivitamina D al termine della stagione estiva, oltre a identificare gli atleti già in stato carenziale, permette di individuare i soggetti che potrebbero andare incontro ad una condizione di insufficienza durante i mesi invernali, in seguito alla deplezione delle riserve endogene.

Per prevenire stati carenziali durante i mesi invernali, il valore sierico di vitamina D al termine della stagione estiva dovrebbe essere superiore a 127 nmol/L. Tale dosaggio dovrebbe garantire valori ematici di 25(OH)D superiori a 75 nmol/L anche durante i mesi poco soleggiati.

Atleti in stato carenziale o classificati come a rischio di ipovitaminosi dovrebbero rivolgersi allo specialista per valutare l'opportunità di impostare una supplementazione orale²⁹.

8.3.1 Fattori condizionanti l'ipovitaminosi D nello sportivo

Numerosi fattori influiscono sulla produzione endogena di vitamina D nell'atleta: la pigmentazione cutanea, l'esposizione solare (condizionata dagli orari degli allenamenti), l'allenamento indoor e la localizzazione geografica. Esistono, poi, fattori comportamentali, come le abitudini die-

tetiche, l'abbigliamento utilizzato durante l'attività fisica e l'eventuale utilizzo di creme solari protettive.

Atleti, allenatori e preparatori atletici dovrebbero conoscere e considerare tutti questi fattori, al fine di prendere provvedimenti per incrementare la produzione endogena di vitamina D ed assicurarne un adeguato apporto dietetico.

Fattori ambientali. Numerosi sono i fattori ambientali che condizionano l'esposizione dell'atleta alla luce solare: la localizzazione geografica³⁰, l'altitudine, la stagione dell'anno³¹⁻³² e la sede degli allenamenti (se svolti all'aperto oppure indoor).

Fattori comportamentali. Rientrano tra i fattori comportamentali quelli strettamente correlati alle abitudini dell'atleta come, ad esempio, l'orario in cui svolge abitualmente gli allenamenti, l'utilizzo frequente di creme solari protettive, la restrizione dietetica o il tipo di abbigliamento utilizzato durante la pratica sportiva³³.

Fattori razziali ed antropometrici. La produzione cutanea di vitamina D è influenzata dalla pigmentazione cutanea, dalla composizione corporea e dalla forma fisica³⁴.

Stagione e localizzazione geografica. Durante l'inverno, tra i mesi di novembre e febbraio, si registra una significativa riduzione dei livelli sierici di 25(OH)D a causa della limitata esposizione alla luce solare³⁵. La ridotta irradiazione cutanea ai raggi UVB impedisce, in questo periodo dell'anno, la produzione endogena di vitamina D. Questo effetto risulta essere particolarmente evidente a latitudini superiori ai 35° nord o sud. Chi abita in queste aree geografiche, quindi, deve esporsi il più possibile alla luce solare durante i mesi estivi.

Altitudine. La produzione di metaboliti intermedi è influenzata anche dall'altitudine: atleti che si allenano ad alte quote dispongono di maggiori concentrazioni ematiche di vitamina D, verosimilmente per la maggiore penetrazione dei raggi UVB.

A scopo esemplificativo è possibile ricordare i giochi della XIX Olimpiade, ospitati in Messico nel 1968. Gli atleti arrivarono a Città del Messico (2420 metri sul livello del mare) alcuni giorni prima dei giochi per acclimatarsi all'elevata altitudine. L'alta quota, l'estate molto soleggiata di quell'anno e la latitudine del Paese ospitante offrirono agli atleti una sovraesposizione alla luce solare, con il conseguente incremento della produzione endogena di vitamina D. In occasione di quella Olimpiade estiva vennero battuti molti record mondiali, principalmente in discipline sportive all'aperto. Voci autorevoli della comunità scientifica attribuirono questi successi alla ridotta pressione atmosferica,

ma la produzione endogena di vitamina D potrebbe aver contribuito al miglioramento delle performance degli atleti³⁶.

All'aperto o indoor? Chi pratica attività sportiva principalmente al coperto (indoor) non può godere di una sufficiente esposizione alla luce solare. Negli atleti che praticano queste discipline sportive potrebbe essere più frequente una situazione di insufficienza o addirittura di carenza. Durante i mesi più soleggiati sarebbe opportuno programmare comunque allenamenti all'aperto, anche per gli atleti normalmente impegnati in discipline indoor (Fig. 8.2).

Forma fisica. Studi sperimentali documentano che la quantità di tessuto adiposo è inversamente proporzionale alla concentrazione di vitamina D.³⁷ Allo stato attuale non sono disponibili sufficienti evidenze per stabilire se la ridotta concentrazione ematica di vitamina D sia un fattore predisponente per l'incremento del Body Mass Index (BMI) oppure se, al contrario, sia il sovrappeso a indurre stati carenziali.

Come anticipato nel paragrafo precedente, la forma 25-idrossilata viene parzialmente sequestrata e immagazzinata nelle cellule del tessuto adiposo. Nei periodi di ridotta esposizione solare, ad esempio durante i mesi invernali, gli adipociti depauperano le riserve endogene per mantenere adeguati livelli circolanti di vitamina D. Nei soggetti in eccesso ponderale il pannicolo adiposo è aumentato, condizione che determina un maggiore sequestro di metaboliti nei mesi a elevata produzione. Nei periodi poco soleggiati, invece, il rilascio di vitamina D risulta compromesso a causa dell'elevato numero di adipociti. specularmente è importante sottolineare che chi presenta un BMI basso è esposto all'elevato rischio di incorrere in insufficienza e carenza: il ridotto numero di adipociti, infatti, limita la possibilità di immagazzinamento della vitamina D nel tessuto sottocutaneo.

Abbigliamento. Per garantire un'adeguata produzione endogena di vitamina D è necessario che una congrua superficie cutanea³⁸ venga esposta direttamente alla luce solare. Per questo motivo è importante scegliere un abbigliamento adeguato durante le sedute di allenamento all'aperto. Brevi periodi giornalieri di esposizione solare (10-15 minuti) senza protezione durante i mesi primaverili-estivi (Marzo-Ottobre) sono sufficienti per la maggior parte delle persone a portare a livelli adeguati la concentrazione ematica di 25(OH)D. Il momento ideale per esporsi al sole per la produzione di vitamina D è tra le 10 e le 16 (alla nostra latitudine). L'esposizione non dovrebbe essere comunque per un tempo inferiore a quello necessario affinché cominci a comparire un arrossamento

o eritema solare (in genere 15 minuti). Ovviamente maggiore è la superficie esposta alla luce solare, maggiore sarà la quantità di vitamina D prodotta nella stessa unità di tempo. Gli atleti che hanno una carnagione più scura necessitano di un tempo maggiore di esposizione solare per ottenere gli stessi benefici.

Carnagione. Gli atleti con iperpigmentazione cutanea dispongono generalmente di basse concentrazioni sieriche di vitamina D. La melanina, presente in quantità nella cute degli atleti di carnagione scura, riduce l'assorbimento di UVB, limitando la produzione di metaboliti intermedi. La melanina presente nella cute di africani e afroamericani blocca circa il 99% della produzione di vitamina D, equiparabile all'utilizzo di una crema solare con livello di protezione 15. Per questo motivo, gli sportivi con carnagione scura, dovrebbero esporsi alla luce solare con frequenza 6 volte superiore rispetto agli atleti di razza bianca, al fine di ottenere analoghi benefici.

Crema solari. La finalità del ricorso a creme protettive è, per definizione, ridurre l'assorbimento di radiazione UVB contenuta nella luce solare a cui è esposta la superficie cutanea. Per questa ragione l'abituale utilizzo di creme solari può determinare uno stato carenziale. Il livello protettivo identificato da studi sperimentali come minimo per una completa schermatura è il fattore 8. L'applicazione abituale di creme con protezione 8 (o superiore) riduce la sintesi cutanea di vitamina D del 95%³⁹.

Orario degli allenamenti. Il momento della giornata in cui viene effettuato l'allenamento condiziona la sintesi endogena di

vitamina D. Il picco di UVB nella luce solare è concentrato all'incirca tra le ore 10 e le 15. Compatibilmente con le condizioni atmosferiche, sarebbe opportuno allenarsi all'aperto in questa fascia oraria per incentivare la sintesi cutanea.

8.4 Ipovitaminosi D ed alimentazione nello sportivo

Oltre alla produzione endogena, è possibile incrementare i livelli ematici di 25(OH)D con l'apporto nutrizionale. La vitamina D è contenuta principalmente nei grassi di origine animale: pesce (in particolare aringhe e sgombri), fegato, latte e derivati. In alcune Nazioni sono disponibili alimenti cosiddetti "fortificati", ovvero arricchiti di vitamina D; negli Stati Uniti, ad esempio, gli alimenti fortificati sono numerosi: latte, yogurt, burro, margarina, succo d'arancia, pane e cereali²⁴. In Italia solo alcuni alimenti sono fortificati: olio extravergine d'oliva, latte e yogurt.

Durante la preparazione atletica non è infrequente la restrizione dietetica finalizzata al mantenimento di un basso peso corporeo, pratica che espone l'atleta a un superiore rischio di ipovitaminosi D. Le sindromi carenziali sono particolarmente frequenti in atleti vegetariani o vegani. La restrizione dell'introito di prodotti di origine animale riduce la possibilità di assumere alimenti ricchi di vitamina D. Per questi atleti sarebbe opportuno considerare l'introduzione nella dieta dei succitati alimenti fortificati. È bene ricordare che, nella maggior parte dei casi, gli integratori e gli alimenti fortificati contengono elementi di origine animale. Gli atleti vegani potranno limitarsi ad assumere alimenti arricchiti con vitamina D2, comunque meno efficace nel mantenimento di adeguati livelli ematici di vitamina D.

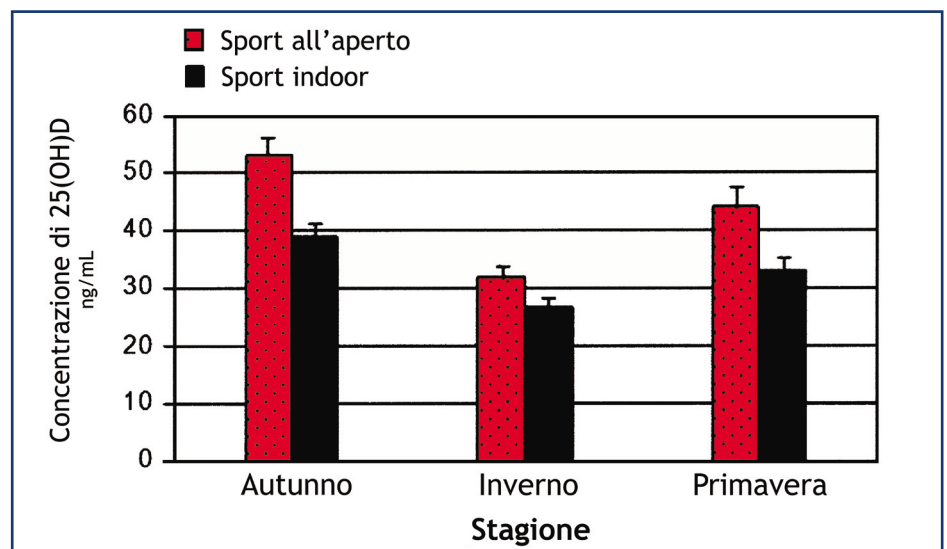


Figura 8.2 – Nell'istogramma in figura viene ben rappresentata l'importanza della pratica sportiva all'aperto, piuttosto che indoor. Gli atleti impegnati in discipline indoor (colonne nere) presentano stabilmente concentrazioni sieriche di 25-idrossivitamina D inferiori rispetto a chi si allena all'aria aperta (colonne rosse). L'andamento stagionale, con la deflessione dei livelli sierici nei mesi invernali, conferma quanto descritto nel testo (modificata da: Halliday TM et al. Vitamin D status relative to diet, lifestyle, injury, and illness in college athletes).

È stato stimato che la vitamina D2 utilizzata per la supplementazione orale assicura livelli sierici equiparabili solo al 30% della medesima quantità di vitamina D3 assunta per os⁴⁰.

Infine è opportuno ricordare che la dieta di vegetariani e vegani è particolarmente ricca di fibre che, favorendo l'evacuazione, riducono l'assorbimento intestinale della vitamina D assunta per via orale.

8.5 La supplementazione vitaminica D e la cura degli stati carenziali nello sportivo

Non sono disponibili evidenze che, nonostante l'intensa attività fisica, gli atleti richiedano un maggiore apporto di vitamina D rispetto alla popolazione generale. L'ipovitaminosi D, però, è di frequente riscontro tra gli sportivi, in particolare tra coloro che praticano sport indoor o che mettono in atto abitudini e comportamenti che riducono l'esposizione ai raggi UVB (abbigliamento o creme solari)⁴¹. Considerati i benefici in termini di prevenzione delle fratture da stress e di miglioramento delle performance atletiche, è possibile prevedere una periodica supplementazione con vitamina D³⁶.

Coerentemente con quanto consigliato alla popolazione generale dall'International Osteoporosis Foundation (IOF) sarebbe opportuno mantenere livelli sierici di 25(OH)D superiori a 30 ng/mL (75 nmol/L)²⁴ in tutte le stagioni. Il fabbisogno individuale di vitamina D è estremamente variabile poiché condizionato dai fattori elencati nel paragrafo precedente. Il dosaggio indicato dall'Institute of Medicine (IOM) per la supplementazione giornaliera degli individui fino a 70 anni di età sarebbe di 600 Unità Internazionali di colecalciferolo. Tale apporto dovrebbe assicurare una concentrazione ematica di 25(OH)D superiore a 20 ng/mL, cut-off che identifica gli stati carenziali.

Per gli atleti, anche in considerazione dell'intensa attività fisica, sarebbe auspicabile mantenere concentrazioni sieriche di 25(OH)D superiori (tra 30 e 50 ng/mL), incrementando la posologia di supplementazione fino a 800-2600 UI/die. Non sembra ci siano particolari benefici in termini di prestazione atletica per concentrazioni ematiche superiori ai 50 ng/mL⁴².

Studi sperimentali individuano come sicuri dosaggi quotidiani fino a 4000 UI (in soggetti con più di 9 anni di età con livelli sierici basali ottimali); è quindi possibile incrementare la supplementazione senza il rischio di incorrere in tossicità⁴³.

In molti casi la corretta pianificazione delle sedi e degli orari di allenamento, unitamente al rispetto delle già citate indicazioni comportamentali, può favorire il mantenimento di congrui livelli vitaminici. Qualora non fosse sufficiente, in particolare in presenza di stati carenziali,

è possibile considerare la supplementazione orale.

Lo schema di trattamento deve essere elaborato tenendo conto dei livelli ematici basali dell'atleta, considerando anche tutti i fattori ambientali, soggettivi e comportamentali.

Nell'atleta che manifesta una franca carenza di vitamina D, la terapia con colecalciferolo produrrebbe un incremento di 2,5 nmol/L per ogni 100 UI quotidiane somministrate⁴⁴, pertanto per ottenere un incremento di 50 nmol/L occorre somministrare colecalciferolo alla dose di 2000 UI al giorno.

Sportivi con insufficienti livelli ematici di vitamina D (inferiori a 30 ng/mL) dovrebbero ricevere una supplementazione con 50.000 UI di colecalciferolo per 8 settimane consecutive⁴².

Dopo circa 90 giorni di trattamento si raggiunge la stabilizzazione dei livelli ematici di 25(OH)D a livelli accettabili⁴². A circa 3 mesi dall'inizio della supplementazione è opportuno programmare un ulteriore dosaggio dei livelli ematici: in caso di persistenza dell'ipovitaminosi è possibile proseguire il protocollo per altre 8 settimane, ripetendo gli esami ematochimici al termine del secondo ciclo⁴².

Al raggiungimento di livelli soddisfacenti di vitamina D è possibile proseguire la supplementazione con dosi di mantenimento, senza eccedere le 4000 UI/die.

In alternativa è possibile, considerata la lunga emivita della 25(OH)D, mantenere livelli ematici sufficienti a lungo termine con l'assunzione di 50.000 UI una o due volte al mese⁴². Generalmente questa scelta migliora la compliance rispetto all'assunzione giornaliera.

In alternativa, per gli stessi effetti sulla concentrazione sierica di 25(OH)D può essere utilizzato calcifediolo, che, comparato al colecalciferolo, è in grado di incrementare la concentrazione sierica del 25(OH)D in maniera più rapida. La Bischoff-Ferrari, in donne in post-menopausa, ha dimostrato che 4 mesi di trattamento con calcifediolo producevano un incremento di forza del quadricipite maggiore del 17% rispetto a quelle trattate con colecalciferolo, indipendentemente dall'età, dal BMI e dalla forza muscolare al baseline (vedi Capitolo 4).

Seguendo le sole indicazioni comportamentali non è possibile raggiungere concentrazioni ematiche di 25(OH)D potenzialmente tossiche. È necessario, però, rimarcare il rischio cancerogeno derivante dalla sovraesposizione cutanea ai raggi UVB, in particolare ricorrendo a dispositivi abbronzanti (lettini o lampade solari). La supplementazione farmacologica, invece, può determinare tossicità solo se assunta a dosi molto elevate. La concentrazione sierica di 25(OH)D interpretata come tossica è superiore a 375 nmol/L. La tossicità può manifestarsi con nausea,

vomito, scarso appetito, costipazione, astenia e perdita di peso; a dosaggi elevati potrebbero insorgere anche confusione, alterazioni del ritmo cardiaco e calcificazioni dei tessuti molli⁴⁵.

La National Academy of Science suggerisce di non eccedere l'apporto giornaliero di 4000 UI nel trattamento di adolescenti (sopra i 9 anni di età) e adulti⁴². Il massimo dosaggio giornaliero che può essere assunto in sicurezza è di 10.000 UI. Trattamenti anche prolungati (fino a 5 mesi) con 10.000 UI/die non hanno comportato l'insorgenza di eventi avversi⁴⁵ e il livello ematico di 25(OH)D si è sempre mantenuto al di sotto dei 200 ng/mL⁴².

In generale, nella supplementazione dell'atleta con ipovitaminosi D, è consigliabile non superare la concentrazione sierica di 50 ng/mL; infatti, come evidenziato in precedenza, concentrazioni superiori non garantiscono benefici per la performance sportiva.

Per ridurre ulteriormente il rischio di tossicità da sovradosaggio è opportuno esporre gli atleti in corso di supplementazione orale alla luce solare, stimolando la produzione endogena di vitamina D. La sintesi a livello cutaneo, infatti, induce un circuito a feedback negativo in grado di prevenire l'accumulo e la tossicità da eccesso di vitamina D.

8.6 Vitamina D e fratture da stress

Per fratture da stress si intendono delle lesioni traumatiche, che avvengono per sollecitazioni meccaniche ripetitive e sotto soglia, su un osso che non è in grado, attraverso il fisiologico processo di rimodellamento scheletrico, di guarire dai microcrack che così vengono ad accumularsi fino a determinare la frattura (Tab. 8.I). L'eventuale carenza di vitamina D comporta l'ipersecrezione di ormone paratiroideo (PTH), con conseguente aumento del rimodellamento osseo. Ciò può riflettersi, in condizioni di equilibrio tra il riassorbimento osseo e la neoapposizione, in un'incapacità a rimodellare il sito di microfrattura da stress. L'incapacità alla guarigione della microfrattura, con la prosecuzione dell'attività fisica e del carico, comporterà inevitabilmente l'accumulo di più microlesioni che possono addirittura sfociare in una macrolesione (frattura da stress)⁴⁶.

Negli atleti l'inefficienza del meccanismo del rimodellamento scheletrico nel rimuovere i microcrack è dovuta presumibilmente all'eccesso di formazione di questi ultimi in seguito all'attività sportiva ripetitiva (ad esempio marcia, maratona).

Le microfratture possono condizionare il gesto atletico per l'insorgenza di sintomatologia dolorosa o stati infiammatori concomitanti.

Le algie determinate da una frattura da stress sono, generalmente, esacerbate dalla

Tabella 8.I. Fattori patogenetici intrinseci ed estrinseci delle fratture da stress.

FATTORI INTRINSECI

Caratteristiche demografiche

- Sesso femminile
- Amenorrea nei periodi di allenamento
- Irregolarità del ciclo mestruale
- Età avanzata
- Razza diversa dalla razza bianca
- Caratteristiche anatomiche
- Archi plantari ampi
- Ginocchio valgo
- Eterometria degli arti inferiori
- Caratteristiche ossee
- Geometria dell'architettura ossea
- Bassa densità dell'osso
- Disponibilità di Vitamina D
- Preparazione atletica
- Scarsa preparazione atletica
- Ipostenia muscolare
- Resistenza muscolare insufficiente
- Ridotta flessibilità
- Struttura corporea
- Abitudini comportamentali
- Vita sedentaria
- Abitudine al fumo
- Non utilizzo di estrogeni
- Storia di infortuni

FATTORI ESTRINSECI

Tipologia di attività sportiva

- Sport con microtraumi ripetuti e.g. corsa o marcia
- Elevata attività atletica per durata, frequenza e intensità

Equipaggiamento

- Calzature
- Solette o altri presidi ortopedici
- Sede dell'allenamento e tipologia di terreno e.g. piste, strada o sentieri

digitopressione e possono essere accompagnate da segni di flogosi locale (gonfiore e arrossamento). Non è sempre possibile diagnosticare radiograficamente la presenza di una microfrattura: il riscontro strumentale è infatti condizionato dal tempo di insorgenza della lesione. Sono particolarmente esposte al rischio di fratture da stress le donne, soprattutto se impegnate in attività atletiche che comportano sollecitazioni e microtraumi ripetuti (come, ad esempio, la corsa o la marcia). Le fratture da stress si verificano con maggiore frequenza in corrispondenza della ripresa di un'intensa attività di allenamento dopo lunghi periodi di riposo. I segmenti scheletrici più frequentemente sede di fratture da stress sono gli arti inferiori (in particolare la tibia), ma è possibile che queste interessino anche gli arti superiori, la colonna vertebrale e le coste. Per prevenire l'insorgenza di fratture da stress nell'atleta è opportuno, quindi, provvedere all'inquadramento del metabolismo osseo, al fine di rilevare e trattare precocemente condizioni di ipovitaminosi D⁴⁷. È, inoltre, importante predisporre programmi di allenamento di intensità graduale e prevedere periodi di riduzione del carico dopo 2-3 settimane di corsa o marcia. A scopo preventivo è opportuno utilizzare, durante l'attività sportiva, calzature adeguate con solette per la riduzione dei traumi al momento dell'impatto con il terreno⁴⁸.

Bibliografia

1. Passeri G, Caroli B, Pasin F. Vitamina D, muscolo scheletrico e attività fisica. Aggiornamento in tema di Bisfosfonati. Springer-Verlag Italia, Milano, 2013.
2. McGuigan LC. Vitamin D and athletic performance, a critical assessment for coaches and athletes. B.S., California Lutheran University, Thousand Oaks, CA. May 2012.
3. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 92 (2006) 4-8.
4. Ceglia L, Harris SS. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Calcif Tissue Int.* 2013 Feb;92(2):151-62.
5. Willis KS, Smith DT, Broughton KS, Larson-Meyer DE. Vitamin D status and biomarkers of inflammation in runners. *Open Access J Sports Med.* 2012 Apr 27;3:35-42.
6. Cesari M, Incalzi RA, Zamboni V, Pahor M. Vitamin D hormone: a multitude of actions potentially influencing the physical function decline in older persons. *Geriatr Gerontol Int.* 2011 Apr;11(2):133-42.
7. Gorkin Z, Gorkin MJ, Teslenko NE. The effect of ultraviolet irradiation upon training for 100m sprint. *Fiziol Zh USSR.* 1938;25:695-701.
8. Lehmann G, Mueller EA. Ultraviolet irradiation and altitude fitness. *Luftfahrtmedizin.* 1944;9:37-43
9. Spellerberg AE. Increase of athletic effectiveness by systematic ultraviolet irradiation. *Strahlentherapie.* 1952;88:567-70.
10. Ronge HE. Increase of physical effectiveness by systematic ultraviolet irradiation. *Strahlentherapie.* 1952;88:563-6.
11. Hettinger T, Muller EA. Seasonal course of trainability of musculature. *Int Z Angew Physiol.* 1956;16(2):90-4.
12. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2003;18(2):343-51.
13. Dhesei JK, Jackson SH, Bearne LM, et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing.* 2004;33(6):589-95.
14. Gloth FM 3rd, Smith CE, Hollis BW, Tobin JD. Functional improvement with vitamin D replenishment in a cohort of frail, vitamin D-deficient older people. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43(11):1269-71.
15. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109(2):87-92.
16. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20(3):187-92.
17. Brunner RL, Cochrane B, Jackson RD, et al. Calcium, vitamin D supplementation, and physical function in the Women's Health Initiative. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(9):1472-9.
18. Kenny AM, Biskup B, Robbins B, Marcella G, Burleson JA. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical function, and health perception in older, community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(12):1762-7.
19. Latham NK, Anderson CS, Lee A, et al. A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(3):291-9.
20. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int.* 2000;66(6):419-24.
21. Close GL, Leckey J, Patterson M, Bradley W, Owens DJ, Fraser WD, Morton JP. The effects of vitamin D(3) supplementation on serum total 25[OH]D concentration and physical performance: a randomised dose-response study. *Br J Sports Med.* 2013 Jul;47(11):692-6.
22. Dam TT, von Mühlen B, Barrett-Connor EL. Sex-specific association of serum vitamin D levels with physical function in older adults. *Osteoporos Int.* 2009 May;20(5):751-60.
23. Okuno J, Tomura S, Yabushita N et al. (2010) Effects of serum 25-hydroxyvitamin D(3) levels on physical fitness in community-dwelling frail women. *Arch Gerontol Geriatr* 50:121-126.
24. Raccomandazioni SIMFER - Approccio globale riabilitativo al paziente con Osteoporosi. MFR, *Giornale Italiano di Medicina Riabilitativa*, vol. 27; suppl.1 al N.1 2013. Apr 2013: 33-9. Edizioni Minerva Medica.
25. Holick MF. Vitamin D: A D-lightful health perspective. *Nutr Rev.* 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S182-94.
26. Ginde A.A.; Liu, M.C.; Camargo, C.A. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the U.S. population, 1988-2004. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169, 626-632.
27. Ogan D., Pritchett K. Vitamin D and the Athlete: Risks, Recommendations, and Benefits. *Nutrients.* 2013 May 28;5(6):1856-68.
28. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jul;84(1):18-28.
29. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Nov;87(11):4952-6.
30. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug;25(4):671-80.
31. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Aug;67(2):373-8.
32. Lombardi G, Colombini A, Freschi M, Tavara R, Banfi G. Seasonal variation of bone turnover markers in top-level female skiers. *Eur J Appl Physiol.* 2011 Mar;111(3):433-40.
33. Galan F, Ribas J, Sánchez-Martinez PM, Calero T, Sánchez AB, Muñoz A. Serum 25-hydroxyvitamin D in early autumn to ensure vitamin D sufficiency in mid-winter in professional football players. *Clin Nutr.* 2012 Feb;31(1):132-6.
34. Dong Y, Pollock N, Stallmann-Jorgensen IS, Gutin B, Lan L, Chen TC, Keeton D, Petty K, Holick MF, Zhu H. Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics.* 2010 Jun;125(6):1104-11.
35. Lehtonen-Veromaa M, Mötönen T, Irjala K, Kärkkäinen M, Lamberg-Allardt C, Hakola P, Viikari J. Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9- to 15-year-old Finnish girls. *Eur J Clin Nutr.* 1999 Sep;53(9):746-51.
36. Cannell JJ, Hollis BW, Sorenson MB, Taft TN, Anderson JJ. Athletic performance and vitamin D. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 May;41(5):1102-10.
37. Piccolo BD, Dolnikowski G, Seyoum E, Thomas AP, Gertz ER, Souza EC, Woodhouse LR, Newman JW, Keim NL, Adams SH, Van Loan MD. Association between subcutaneous white adipose tissue and serum 25-hydroxyvitamin D in overweight and obese adults. *Nutrients.* 2013 Aug 26;5(9):3352-66.
38. Hamilton B, Grantham J, Racinais S, Chalabi H. Vitamin D deficiency is endemic in Middle Eastern sportsmen. *Public Health Nutr.* 2010 Oct;13(10):1528-34.
39. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev.* 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S182-94.
40. Angeline ME, Gee AO, Shindle M, Warren RF, Rodeo SA. The effects of vitamin D deficiency in athletes. *Am J Sports Med.* 2013 Feb;41(2):461-4.
41. Willis KS, Peterson NJ, Larson-Meyer DE. Should we be concerned about the vitamin D status of athletes? *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2008 Apr;18(2):204-24.
42. Shuler FD, Wingate MK, Moore GH, Giangarra C. Sports Health Benefits of Vitamin D. *Sports Health.* 2012 Nov;4(6):496-501.
43. Pramyothin P, Holick MF. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012 Mar;28(2):139-50.
44. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Sep;3(5):1535-41.
45. Powers S, Nelson WB, Larson-Meyer E. Antioxidant and Vitamin D supplements for athletes: sense or nonsense? *J Sports Sci.* 2011;29 Suppl 1:S47-55.
46. McClung JP, Karl JP. Vitamin D and stress fracture: the contribution of vitamin D receptor gene polymorphisms. *Nutr Rev.* 2010 Jun;68(6):365-9.
47. Inklebarger J, Griffin M, Taylor MJ, Demby RB. Femoral and tibial stress fractures associated with vitamin D insufficiency. *J R Army Med Corps.* 2014 Mar;160(1):61-3.
48. Jones BH, Thacker SB, Gilchrist J, Kimsey CD Jr, Sosin DM. Prevention of lower extremity stress fractures in athletes and soldiers: a systematic review. *Epidemiol Rev.* 2002;24:228-247.

RACCOMANDAZIONI

- Gli aspetti clinici della miopatia da ipovitaminosi D includono debolezza muscolare, dolore muscolare diffuso, difficoltà nei cambi posturali e disturbi della deambulazione (A).
- Per il corretto inquadramento dell'atleta sarebbe opportuno programmare il dosaggio dei livelli sierici di 25-idrossivitamina D con regolarità al termine della stagione estiva. In questo modo è possibile identificare atleti con ipovitaminosi D e soggetti predisposti ad insufficienza nei successivi mesi invernali, conseguentemente alla riduzione delle riserve endogene (E1)
- Per prevenire stati carenziali durante i mesi invernali, il valore sierico di vitamina D al termine della stagione estiva dovrebbe essere superiore a 127 nmol/L (D).
- Gli atleti con carnagione chiara possono mantenere un'adeguata produzione endogena di vitamina D esponendo il 25% della propria superficie corporea per almeno 10 minuti al giorno senza protezione. Gli atleti con la carnagione scura, devono esporsi alla luce solare per tempi 6 volte superiori (D).
- Per incentivare la produzione endogena di vitamina D sarebbe opportuno programmare l'allenamento all'aperto tra le ore 10 del mattino e le ore 16, in corrispondenza del picco di raggi UVB nella luce solare (D).
- L'apporto giornaliero di 600 UI di vitamina D mantiene livelli sierici superiori a 20 ng/mL. Incrementando la posologia (800-2600 UI/die) è possibile mantenere livelli ematici adeguati per ridurre il rischio di fratture da stress e migliorare le prestazioni atletiche (C).
- Non sembra ci siano particolari benefici in termini di prestazione atletica per concentrazioni ematiche di 25-idrossivitamina D superiori ai 50 ng/mL (B).
- Atleti con livelli ematici di 25-idrossivitamina D inferiori a 30 ng/mL dovrebbero incrementare l'apporto vitaminico per via orale con l'assunzione di alimenti fortificati o con la supplementazione farmacologica (B).
- Atleti con livelli ematici di 25-idrossivitamina D inferiori a 10 ng/mL dovrebbero ricevere supplementazione con 50.000 UI di vitamina D3 alla settimana per 8 settimane consecutive, ripetendo il dosaggio dei livelli sierici dopo circa 3 mesi. Al raggiungimento di livelli soddisfacenti di vitamina D è possibile proseguire la supplementazione con dosi di mantenimento (senza superare 4000 UI/die) oppure con 50.000 UI una o due volte al mese. (D).
- L'uso di calcifediolo alla dose di 4 gocce/die ripristina più rapidamente il livello sierico di 25(OH)D rispetto al colecalciferolo (B).
- Atleti impegnati in discipline o programmi di allenamento caratterizzati da microtraumi o sollecitazioni ripetute (come la corsa o la marcia) devono essere sottoposti a valutazione del metabolismo osseo per rilevare precocemente condizioni di ipovitaminosi D e prevenire il rischio di fratture da stress (C).
- Per prevenire l'insorgenza di fratture da stress è opportuno predisporre programmi di allenamento di intensità graduale, intervallati da periodi di riduzione del carico dopo 2 o 3 settimane di corsa o di marcia (C).
- L'utilizzo di calzature adeguate con solette per la riduzione dei microtraumi può prevenire l'insorgenza di fratture da stress conseguenti a ipovitaminosi D (B).
- Per la riduzione del rischio di insorgenza di fratture da stress e per il miglioramento delle performance, gli atleti dovrebbero mantenere livelli sierici di 25-idrossivitamina D almeno superiori a 30 ng/mL (75 nmol/L) (B)