

# La Vitamina D come Amplificatore degli Effetti della Terapia dell'Osteoporosi

**Antonino Catalano**

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,  
Policlinico Universitario di Messina*

## Obiettivi

**Indagare e correggere deficit di vitamina D in soggetti a rischio di ipovitaminosi D che ricevono terapia per l'osteoporosi**

## Parole chiave

**Osteoporosi  
Ipovitaminosi D  
Fratture**

## Introduzione

Recentemente si è assistito a un aumento esponenziale dei lavori scientifici relativi alla vitamina D anche in considerazione alla sua azione extrascheletrica riconducibile all'ubiquitaria espressione del suo recettore. Prima ancora di trovare, tuttavia, nuove indicazioni all'impiego di questa vitamina, sarebbe opportuno ricordare di impiegarla nella più classica delle sue indicazioni, ovvero come coadiuvante al trattamento dell'osteoporosi. Il caso clinico riportato ne vuole essere un monito.

## Caso clinico

La signora Lucia giunge alla nostra osservazione per dorsalgia inveterata che si è accentuata nelle ultime due settimane. Lucia è una insegnante di 54 anni, che per via della sua sintomatologia ha dovuto nell'ultimo anno assentarsi più volte da scuola. Il suo dolore aumenta con il carico e tende ad acuirsi nelle ore serali. Senza beneficio ha praticato terapia con FANS. Lucia è una donna con familiarità per malattie cardiovascolari e osteoporosi. Ha avuto due gravidanze a termine e ha allattato al seno. Conduce una dieta equilibrata, povera in latticini, non dichiara assunzione di alcolici. L'alvo e la diuresi sono regolari. Il peso corporeo è stazionario. È fumatrice di 10-15 sigarette al giorno dall'età di 27 anni. Per via del suo lavoro tende a condurre una vita sedentaria.

All'età di 44 anni è stata sottoposta a intervento di isteroannessiectomia per fibroma uterino.

Riferisce che circa 5 anni addietro per un dolore acuto simile a quello attuale le era stata consigliata dal proprio curante una radiografia del rachide dorso-lombare che documentava una riduzione dell'altezza di un corpo vertebrale dorsale. Per questo motivo la paziente veniva avviata a indagine mineralometrica con esame DXA che consentiva di porre diagnosi di osteoporosi (T-score -2,6 DS al tratto lombare). Da allora aveva avviato terapia con alendronato 70 mg/settimana e calcio carbonato 1 g + colecalciferolo 800 UI giornalieri. Avrebbe sospeso dopo circa 9 mesi terapia con calcio + colecalciferolo per nausea e distensione addominale, mantenendo comunque alendronato, che, salvo una sospensione durante le vacanze estive (nei mesi di luglio e agosto) avrebbe praticato sino al momento della nostra valutazione.

Nel rilevare gli indici antropometrici, si documenta una riduzione della sua statura corporea (circa 2 cm) rispetto al passato. Al momento della visita si registrano un peso di 64 kg e un'altezza corporea di 166 cm; si rileva una spiccata dolorabilità sui processi spinosi delle vertebre medio-dorsali. Si richiedono alcuni esami di laboratorio (primo e secondo livello, tesi ad escludere forme secondarie di osteoporosi e valutare il turn-over osseo) e

## Indirizzo per la corrispondenza

ANTONINO CATALANO  
catalano.antonino@unime.it

strumentali (radiografia dorso-lombare con proiezione laterale e densitometria ossea) nel sospetto di ulteriore frattura vertebrale. La radiografia documenta cedimenti vertebrali plurimi (D8, D9, D10) di grado lieve (D8, D10) e moderato (D9) secondo la classificazione in uso clinico di Genant; la frattura di D8 era già presente nel precedente radiogramma esibito come confronto. I cedimenti (tutti a cuneo anteriore) hanno le caratteristiche di fratture di natura osteoporotica.

La densità minerale ossea rilevata alla colonna lombare con esame DXA si è ridotta sebbene non significativamente (T-score -2,7 DS). Tra i dati di laboratorio, si segnalano: Ca 8,8 mg/dl; P 3 mg/dl; ALP 102 UI/l, osteocalcina (BGP) 10,2 µg/L, telopeptide carbossiterminale del collagene tipo 1 (CTX) 0,22 ng/ml, calciuria 24 h 110 mg; vitamina D [25(OH)D] 9,4 (v.n. > 30 ng/ml), PTH 108 (v.n. 12-72 pg/ml). Con la sola eccezione dei livelli di vitamina D e PTH, sono risultati nella norma tutti gli esami richiesti. La paziente, dunque, già in trattamento per osteoporosi, sviluppa un peggioramento del proprio quadro clinico, incorrendo in nuove fratture vertebrali.

Emergono nella sua storia alcune criticità.

La nostra paziente, innanzitutto, teme l'ipercolesterolemia (in realtà i suoi valori ematici di colesterolo LDL e HDL, così come i trigliceridi, sono nella norma nei controlli esibiti e adeguati al suo profilo di rischio cardiovascolare), ma si ostina a fumare. Come noto, oltre a essere un amplificatore del rischio cardiovascolare, il fumo, tra l'altro, è un fattore di rischio indipendente per fratture da fragilità.

In secondo luogo, per come ribadito da diversi studi ed evidenziato dalla nota 79 dell'AIFA, il corretto trattamento dell'osteoporosi non può prescindere da un adeguato apporto di calcio e vitamina D. La sig.ra Lucia presentava un intake calcico con la dieta di appena 510 mg/die già al momento della diagnosi di osteoporosi, quindi un apporto decisamente insoddisfacente, ma comune purtroppo a diverse donne. Una donna in questa fascia di età dovrebbe assumere tra 1000 e 1200 mg/die di questo minerale. La paziente, già prima della nostra osservazione, aveva avviato una supplementazione orale con calcio e vitamina D, ma, apprendiamo che questa è stata, dopo pochi mesi, interrotta senza che fossero messi in atto altri accorgimenti. La somministrazione dei supplementi di calcio è stata oggetto di diverse diatribe sul potenziale aumento del rischio cardiovascolare, e questo forse è stato percepito da alcuni operatori sanitari come controindicazione al loro impiego; in realtà si conviene oggi di ottimizzare l'intake di calcio con la dieta e di apportare eventualmente con dei supplementi – frazionando le dosi nell'arco della giornata – la quota di calcio necessaria al raggiungimento della soglia giornaliera adeguata.

La vitamina D non è stata dosata inizialmente, ma è presumibile che fosse, già al momento della diagnosi, bassa. La sig.ra Lucia ci riferisce di trascorre la maggior parte del suo tempo in casa o a scuola e durante l'estate non si espone alla luce solare per intolleranza al caldo; non assume inoltre alimenti naturalmente

ricchi o fortificati in vitamina D. Alle latitudini temperate, il 90% del fabbisogno di vitamina D è garantito dall'irradiazione solare e il restante 10% viene assicurato dall'alimentazione. La vitamina D3 è contenuta quasi esclusivamente nei grassi animali, mentre trascurabile è la quota di vitamina D2 presente in alcuni grassi vegetali. Non ci stupiamo pertanto del valore di 25(OH)D riscontrato negli esami presi in visione.

La supplementazione combinata di calcio + colecalciferolo prescritta *ab initio* è stata sospesa per probabile intolleranza gastrica ai sali di calcio: ciò, purtroppo, ha comportato anche l'interruzione della somministrazione di vitamina D, essendo il prodotto una associazione dei due composti.

La vitamina D gioca un ruolo chiave nell'assorbimento del calcio e sue carenze nell'adulto possono favorire l'osteomalacia. La vitamina D favorisce l'assorbimento intestinale di calcio attraverso l'induzione della sintesi di una proteina espressa sull'orletto a spazzola delle cellule dell'epitelio intestinale, che lega lo ione e lo trasporta dal lume al citoplasma cellulare. Inoltre, promuove anche l'assorbimento passivo del calcio, aumentando la permeabilità delle "tight junctions" intercellulari. A livello del tessuto osseo, è stato osservato che la vitamina D promuove la sintesi di alcune proteine, come l'osteocalcina, prodotta dagli osteoblasti che si ritiene svolga un ruolo fondamentale per l'omeostasi del tessuto osseo. Attraverso la stimolazione della produzione di RANK-L favorisce, inoltre, l'attivazione degli osteoclasti assicurando un adeguato turn-over osseo. Va inoltre ricordata la sua azione sul tessuto muscolare dove stimola la produzione di proteine e attiva alcuni meccanismi di trasporto del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico, che risultano essenziali per la contrazione muscolare. In condizioni di ipovitaminosi D sono stati descritti quadri di miopatia prossimale (con impotenza funzionale, ad esempio, nel portare le braccia sopra la testa o nell'alzarsi da una sedia), e di sarcopenia, condizioni che, certamente, aumentando il rischio di caduta, incidono sul rischio di future fratture.

Nel caso della nostra paziente, il ridotto apporto di calcio e la stessa carenza di vitamina D hanno generato un quadro di iperparatiroidismo secondario, aggravato dalla protratta assunzione di alendronato. I bisfosfonati, infatti, rendendo il calcio immagazzinato nell'osso meno disponibile, hanno favorito l'instaurarsi dell'iperparatiroidismo secondario, che nella nostra paziente ha esercitato un ruolo deleterio non consentendo l'aumento di massa ossea.

Questi farmaci, ma anche altri impiegati nel trattamento dell'osteoporosi, dovrebbero sempre essere impiegati solo dopo aver corretto le riserve di vitamina D e provveduto ad assicurare un valido intake di calcio.

La sig.ra Lucia è stata invitata a sospendere alendronato e correggere con boli il deficit vitaminico D (100.000 UI per os ogni 10 giorni per 2 mesi). Un adeguamento dell'apporto di calcio è stato ottenuto con l'ottimizzazione della sola dieta (es. latte parzialmente scremato, yogurt, acqua bicarbonato-calcica). Normalizzati i livelli di PTH (già dopo 2 mesi) è stata consigliata

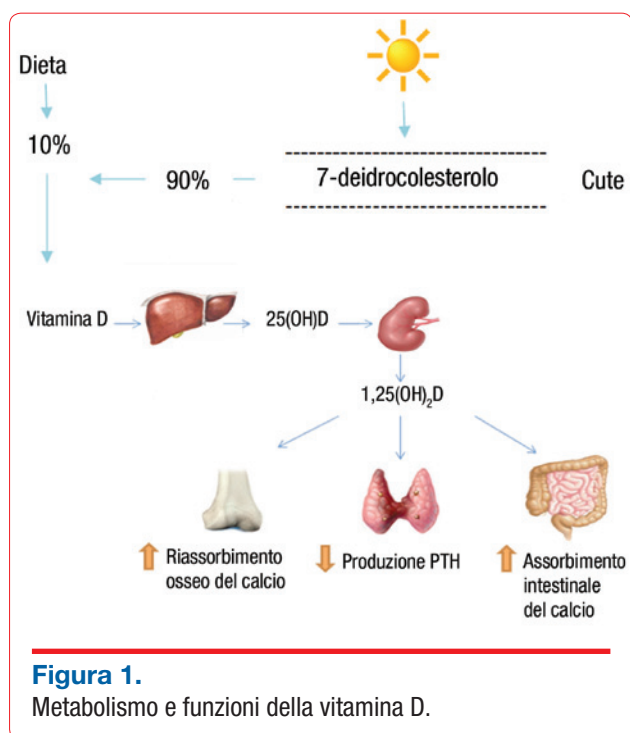
alla paziente terapia con teriparatide associata a colecalciferolo (50.000 UI ogni 30 giorni, come mantenimento).

Vista la larga prevalenza del deficit di vitamina D in tutte le decadi di età, soprattutto donne in postmenopausa che assumono bisfosfonati dovrebbero essere attentamente studiate per ricercare eventuali fattori predisponenti all'ipovitaminosi D e l'eventuale terapia con vitamina D dovrebbe sempre precedere e poi accompagnare ogni altro provvedimento terapeutico.

Questo accorgimento consente di migliorare i risultati delle comuni terapie per l'osteoporosi e ridurre i tassi di frattura e rifrattura con inevitabili favorevoli ricadute sulla qualità di vita e sui costi sociosanitari.

## Sintesi e metabolismo della vitamina D

Le principali fonti di vitamina D sono il sole e la dieta (*i pochi alimenti che ne sono ricchi sono: olio di fegato di merluzzo, salmone, tonno, tuorlo d'uovo*). Durante l'esposizione alla radiazione ultravioletta, il 7-deidrocolesterolo presente nella cute viene convertito in colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>). A livello epatico la vitamina D<sub>3</sub> viene trasformata nel suo metabolita idrossilato 25-idrossicolecalciferolo [25(OH)D], che ne rappresenta la forma circolante di riferimento il cui dosaggio è utile quando sia da valutare lo "status vitaminico D". Una seconda tappa metabolica ha luogo a livello renale dove il metabolita 25(OH)D viene convertito in 1,25-diidrossicolecalciferolo [1,25(OH)<sub>2</sub>D] la cui concentrazione è circa 100-1000 volte inferiore a quella del 25(OH)



**Tabella I.** Status vitaminico D.

	ng/ml	nmol/L
Deficienza	< 10	0-25
Insufficienza	10-30	25-75
Sufficienza	30-100	75-250
Tossicità	> 100	> 250

D essendo la sua sintesi strettamente dipendente dai livelli di Ca, P, PTH. L'ergocalciferolo (vitamina D<sub>2</sub>) è una forma di vitamina D di origine vegetale ed è meno efficace rispetto al colecalciferolo nell'aumentare i livelli di 25(OH)D (Fig. 1).

## Azioni classiche della vitamina D

La vitamina D promuove l'assorbimento intestinale del calcio inducendo la sintesi di specifiche proteine leganti che trasferiscono l'elettrolita dal lume intestinale al polo vascolare della cellula. Nell'osso, stimola la produzione osteoblastica della citochina RANK-L che legandosi al suo recettore RANK posto sui preosteoclasti ne promuove la maturazione a osteoclasti, cellule deputate al riassorbimento osseo, che contribuiscono al mantenimento dell'omeostasi fosfo-calcica (Fig. 1).

## Bibliografia di riferimento

- Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. *Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis*. Osteoporos Int 2009;20:239-44.
- Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al.; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency*. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). Reumatismo 2011;63:129-47.
- Catalano A, Morabito N, Atteritano M, et al. *Vitamin D reduces musculoskeletal pain after infusion of zoledronic acid for postmenopausal osteoporosis*. Calcif Tissue Int 2012;90:279-85.
- Catalano A, Morabito N, Di Stefano A, et al. *Vitamin D and bone mineral density changes in postmenopausal women treated with strontium ranelate*. J Endocrinol Invest 2015;38:859-63.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. *Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3215-24.
- Isaia G, Giorgino R, Rini GB, et al. *Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors*. Osteoporos Int 2003;14:577-82.
- Montomoli M, Gonnelli S, Giacchi M, et al. *Validation of a food frequency questionnaire for nutritional calcium intake assessment in Italian women*. Eur J Clin Nutr 2002;56:21-30.
- Reid IR, Bolland MJ, Grey A. *Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis*. Lancet 2014;383:146-55.