

Vitamina D: revisione della letteratura

**Maurizio Muratore
Eugenio Quarta**
U.O. di Reumatologia
Ospedale San Cesario
Lecce

Le evidenze mostrano l'importanza della vitamina D e dei suoi metaboliti attivi, tra cui il calcitriolo, nel favorire un maggiore incremento della forza e della densità minerale ossea, con conseguente minore rischio di cadute e di fratture, soprattutto in soggetti anziani. Inoltre la ricerca indaga sui loro effetti metabolici sul tessuto muscolare e quelli immunomodulatori, soprattutto sulle cellule cancerogene

Gli studi condotti negli ultimi anni sul meccanismo d'azione e sugli effetti della vitamina D hanno messo in evidenza importanti effetti metabolici sul tessuto muscolare e potenti effetti immunomodulatori su molti tipi cellulari (compresi quelli del sistema immunitario), oltre agli effetti ormai noti esercitati sul metabolismo fosfo-calcico e sul mantenimento della massa ossea. La vitamina D è presente in alcuni alimenti di origine vegetale (ergocalciferolo o vitamina D₂) e animale (colecalciferolo o vitamina D₃) come carne, pesce (salmone, sardine, tonno), uova, fegato.¹

La principale fonte di vitamina D₃ è però la cute, a livello della quale viene prodotta grazie all'azione dei raggi UVB sui precursori steroidei durante l'esposizione alla luce solare.

Sia la vitamina D₂ sia la D₃ si legano alle DPB (vitamin D binding protein) e vengono trasportate al fegato dove sono idrossilate a 25-idrossivitamina D (25(OH)D) o calcifediolo, principale metabolita circolante utilizzato come indicatore dello stato vitaminico D di un soggetto.

La 25(OH)D, biologicamente inattiva, viene trasportata nei tubuli renali e convertita nei mitocondri dalla 1 α -idrossilasi in 1,25-di-idrossi-vitamina D (1,25(OH)₂D₃) o calcitriolo, metabolita biologicamente attivo e responsabile del mantenimento dell'omeostasi del calcio e del fosforo. La sua sintesi è regolata con un meccanismo di feed-back negativo dal paratormone (PTH) e dalla concentrazione ematica dello stesso calcitriolo.

Gli organi bersaglio del calcitriolo sono l'intestino, il tessuto osseo e le

paratiroidi. Stimola, infatti, l'assorbimento intestinale del calcio e del fosforo, usati poi nel processo di mineralizzazione ossea (figura 1).^{2,3}

Nei casi di ipocalcemia il calcitriolo (1,25(OH)₂D₃) come il PTH riporta la calcemia ai valori normali regolando così l'omeostasi calcica.^{2,3}

Fra i meccanismi omeostatici è stato evidenziato negli ultimi anni il rapporto del calcitriolo con il recettore attivante l'NF κ B (RANK), il ligando del recettore attivante l'NF κ B (RANKL) e l'osteoprotegerina (OPG) - sistema RANK/RANKL/OPG - fondamentale nel riassorbimento osteoclastico e nel rimodellamento osseo. Il calcitriolo induce infatti l'espressione del RANKL sulla superficie degli osteoblasti stimolando il riassorbimento osseo.³⁻⁵

Recettori per la vitamina D (VDR) sono stati trovati anche nel tessuto muscolare e nei nervi, indicando un ruolo indiretto nella coordinazione neuromuscolare e uno diretto attraverso la sintesi ex novo di proteine muscolari.⁶ È stato infatti dimostrato in topi privi del gene per la VDR una ridotta dimensione delle fibre muscolari, così come una significativa riduzione dell'espressione del VDR nel tessuto muscolare umano con l'avanzare dell'età.

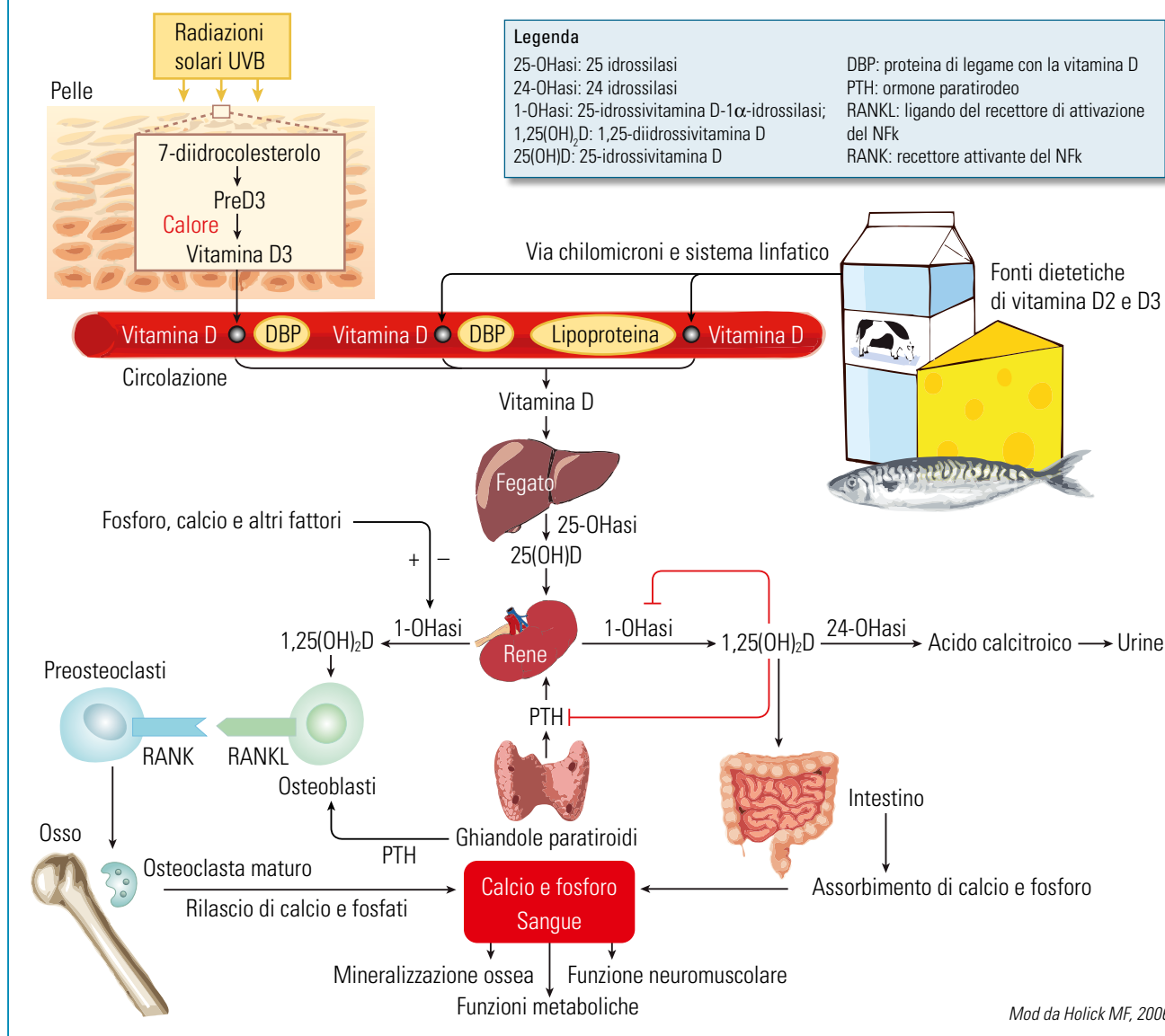
Una correlazione positiva esiste tra la forza muscolare e i livelli sierici e la funzione della vitamina D nei soggetti più anziani. Questo suggerisce che la minore forza e funzione muscolare indotta da processi infiammatori e/o dai glucocorticoidi e la minore forza e funzione muscolare osservata con l'avanzare dell'età insieme al maggiore rischio di cadute potrebbe essere in parte legata a una riduzione o alterazione del VDR negli organi bersaglio

(intestino, osso, rene, paratiroidi, linfociti T e B attivati, monociti/macrofagi, cellule dendritiche) e ad una riduzione o resistenza alla vitamina D nel siero. Questo spiegherebbe il miglioramento della forza muscolare, delle capacità posturali e il minore rischio di caduta in soggetti anziani quando sono trattati con analoghi della vitamina D.^{2,7,8} È stata dimostrata l'espressione del VDR anche in cellule neoplastiche della prostata, della mammella, del colon, nelle cellule leucemiche, nel sarcoma di Kaposi e nelle cellule del carcinoma a cellule squamose.⁹

Si è visto che i ligandi del VDR inibiscono in vivo la crescita del tumore primitivo prostatico e delle metastasi e agiscono sulle cellule del carcinoma prostatico favorendo l'arresto della crescita allo stadio G₀/G₁ del ciclo cellulare, l'apoptosi, la differenziazione cellulare delle cellule cancerose e l'interazione con il signaling degli androgeni.^{9,10} In particolare è stato dimostrato che il calcitriolo inibisce sia la proliferazione delle cellule cancerose androgeno-dipendenti sia quelle non androgeno-dipendenti.⁹

Effetti analoghi sono esercitati dal calcitriolo nel carcinoma mammario. Studi in vitro e in vivo hanno infatti dimostrato che il calcitriolo e i suoi analoghi sintetici inibiscono rispettivamente la proliferazione delle cellule del carcinoma mammario e la progressione del tumore.^{9,11} I ligandi del VDR sono efficaci sulle cellule recettore estrogenico-positivo e negativo e favoriscono l'arresto della crescita cellulare nella fase G₀/G₁, l'apoptosi e l'inibizione della angiogenesi riducendo così il potenziale invasivo/metastatico delle cellule del carcinoma mammario.⁹

Figura 1

Fotoproduzione e metabolismo della vitamina D ed effetti biologici del metabolita attivo 1,25(OH)₂D

Con meccanismi analoghi il calcitriolo e i suoi analoghi sintetici inibiscono la proliferazione della cellule cancerogene del colon e del carcinoma a cellule squamose.⁹

Regolazione del processo di formazione dell'osso

Studi recenti sembrano indicare che il calcitriolo e gli analoghi della vitamina D siano in grado di svolgere un'attività di regolazione delle formazione ossea, sebbene il meccanismo attraverso cui questo avviene

non sia ancora del tutto chiarito.

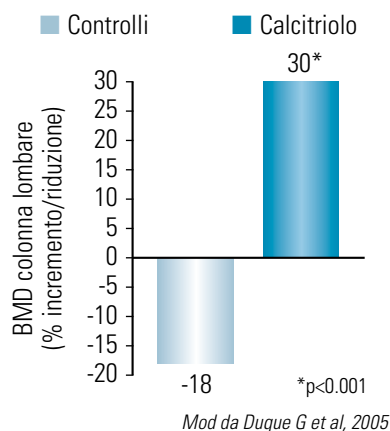
In uno studio condotto su un modello di topi ormono-dipendenti con osteoporosi senile (SAM-P/6) caratterizzati da riduzione del processo di formazione ossea, due gruppi di animali sono stati trattati rispettivamente con calcitriolo o placebo allo scopo di verificare l'effetto del calcitriolo sulla formazione ossea.¹²

Gli animali sono stati osservati per un periodo di 6 settimane al termine del quale, nel gruppo in trattamento con calcitriolo, è stato osservato un significativo e rapido incremento del-

la BMD (densità minerale ossea) a livello della colonna lombare ($p < 0.001$) rispetto a quanto osservato nel gruppo di controllo (figura 2).¹² L'esame istomorfometrico statico e dinamico ha indicato che il calcitriolo aumenta in maniera significativa il volume dell'osso, altri parametri relativi alla qualità ossea e la formazione dell'osso subperiostale, rispetto a quanto osservato nel gruppo controllo. Inoltre, sono stati rilevati aumenti significativi dei marker di formazione ossea e riduzioni importanti di quelli di riassorbimento.

Figura 2**Effetti del calcitriolo sulla BMD della colonna lombare**

Studio su animali da esperimento selezionati per osteoporosi senile



Queste osservazioni hanno dimostrato che il calcitriolo agisce simultaneamente sulla formazione e sul riassorbimento ossei consentendo, così, di prevenire l'instaurarsi dell'osteoporosi senile.

■ Livelli di stato vitaminico D e assunzione giornaliera adeguata di vitamina D

Considerata l'importanza della vitamina D e i suoi molteplici effetti si è reso necessario ridefinire i livelli di stato vitaminico D.^{2,13,14}

Pur in assenza di un consenso generale, la concentrazione ottimale e quella di carenza o grave insufficienza di 25(OH)D è stata inclusa in un ampio range che va da 20 a 120 nmol/L (8-48 ng/ml). Tuttavia, concentrazioni di 75 nmol/L (30 ng/ml) sono ad oggi ritenute il limite inferiore dell'intervallo ottimale capace di garantire un buon assorbimento intestinale di calcio e prevenire le fratture non vertebrali e le cadute. Si è dovuto così ridefinire anche l'assunzione giornaliera adeguata di vitamina D innalzata, oggi, a valori di almeno 800 UI/die (20 mg) e oltre soprattutto in soggetti anziani e in donne in gravidanza e che allattano. L'assunzione giornaliera adeguata di vitamina D identificata nel 1997, pari a 5-15 mg o 200-600 UI per adulti di età superiore a 19 anni, è oggi ritenuta insufficiente.

In particolare nella donne in gravidanza e durante l'allattamento la dose di vitamina D consigliata è 1.000-2.000 UI di vitamina D3 al giorno o 50.000 UI di vitamina D2 ogni 2 settimane.¹⁵

■ Efficacia antifratturativa della vitamina D

Negli ultimi anni l'aspettativa di vita è notevolmente aumentata con un marcato incremento delle malattie correlate all'età, quali l'osteoporosi e le fratture legate alla osteoporosi.¹⁶ Il peso umano, economico e sociale di queste fratture ha reso necessario lo sviluppo di terapie non solo efficaci nella gestione della osteoporosi, ma anche capaci di prevenire le fratture osteoporotiche (bisfosfonati, modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni - SERMs, ranelato di stronzio e PTH).

Numerosi studi hanno ormai dimostrato l'efficacia di questi farmaci nel ridurre il rischio relativo di fratture in relazione al tipo e allo stadio di osteoporosi e al tipo di farmaco impiegato. Le evidenze degli ultimi anni (se pur con diversi limiti) hanno mostrato che l'associazione a questi farmaci di calcio e vitamina D può favorire un maggiore incremento della BMD, della forza dell'osso e un minore rischio di caduta e quindi di fratture, soprattutto in soggetti anziani istituzionalizzati e non.

Gli studi hanno mostrato che la dose

di vitamina D necessaria per raggiungere l'effetto terapeutico deve essere pari a 700-800 UI/die. È stato addirittura dimostrato che il beneficio degli analoghi idrossilati della vitamina D sul rischio di caduta è duraturo e visibile anche in soggetti non completamente carenti di vitamina D e anche in pazienti inattivi (figura 3).^{17,18} Una recente metanalisi¹⁹ che ha valutato i risultati di sette trial randomizzati e controllati condotti sull'effetto della aggiunta della vitamina D e fratture d'anca in circa 10.000 pazienti anziani con deficit di vitamina D, ha mostrato una riduzione significativa del rischio di frattura femorale e non vertebrale nei soggetti che avevano un adeguato introito di vitamina D (figura 4).

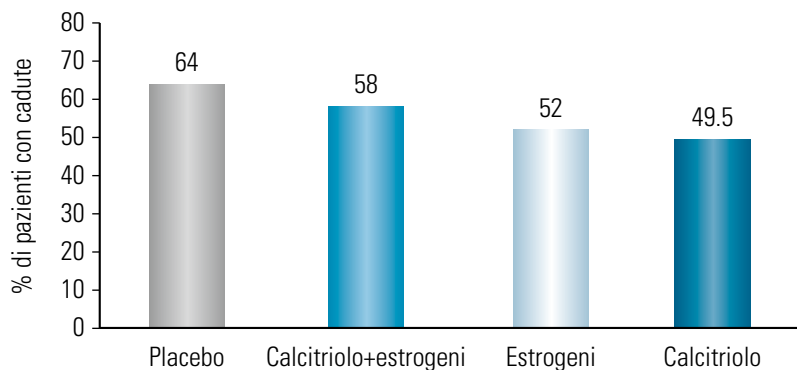
■ Calcitriolo e osteoporosi indotta da corticosteroidi

La letteratura internazionale suggerisce che le donne precocemente postmenopausali e i pazienti trattati con corticosteroidi dovrebbero ricevere una terapia preventiva per proteggere la loro densità minerale ossea e per evitare fratture da fragilità ossea.^{20,21}

A tale scopo è stata condotta una metanalisi di studi sugli effetti della vitamina D e dei suoi analoghi, con particolare attenzione al calcitriolo. Il periodo considerato è stato dal 1985 al 2003 e tutti gli studi erano randomizzati, controllati, in doppio cieco,

Figura 3**Pazienti (%) che hanno subito una caduta**

Studio in doppio cieco controllato della durata di 3 anni condotto in 489 donne (età 65-77 anni)

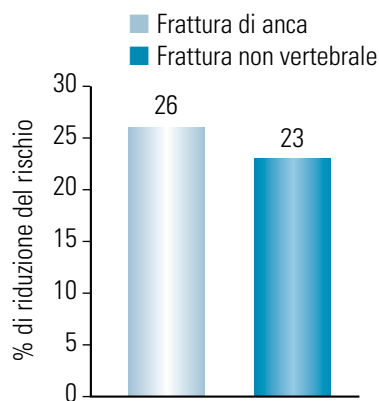


Mod da Gallagher JC et al, 2007

Figura 4

Riduzione del rischio di frattura osservato con calcitriolo

Metanalisi di 7 studi randomizzati e controllati su circa 10.000 soggetti



Mod da Boonen S et al, 2007

nell'osteoporosi primaria o indotta da corticosteroidi. Le fonti sono state il Cochrane Controlled Trials Register (CCTR), Embase e Medline. Tutti gli studi sono stati analizzati per accertarne eterogeneità ed eventuali bias e 33 sono stati ritenuti validi ai fini della metanalisi (14 vitamina D, 19 analoghi della vitamina D).

I risultati, espressi come rapporto dimensione-effetto per la perdita ossea e come grado di differenza per le fratture, dimostrano, nelle pazienti con postmenopausa precoce, una superiore efficacia nel migliorare la BMD per gli analoghi rispetto alla vitamina D pura ($p < 0.0001$) con differenze significative tra trattamenti a livello della colonna lombare. Anche per quanto riguarda il rischio relativo globale per fratture vertebrali, il grado di efficacia preventiva è risultato maggiore per gli analoghi della vitamina D.

Nei pazienti con osteoporosi indotta da corticosteroidi sia calcitriolo sia la vitamina D hanno indotto lo stesso grado di efficacia per la perdita ossea anche se la BMD a livello della colonna è stata incrementata solo da calcitriolo ($p < 0.0001$). L'efficacia degli analoghi, in particolare calcitriolo, e della vitamina D nella riduzione del rischio di fratture in questa tipologia di pazienti, non è risultata statisticamente significativa, anche se in studi di confronto diretto

tra analoghi e vitamina D sul rischio di fratture a livello del collo del femore, gli analoghi hanno dimostrato maggiori effetti preventivi e protettivi.

In conclusione, questa ampia metanalisi consente di affermare che gli analoghi della vitamina D, in particolare calcitriolo, hanno dimostrato di essere efficaci nella prevenzione della perdita ossea e delle fratture in pazienti con osteoporosi primaria, comprese le donne postmenopausali.

Nell'osteoporosi da glucocorticoidi, l'efficacia degli analoghi è differente a seconda degli approcci: il paragone indiretto porta a differenze non significative, mentre il paragone "testa a testa" dimostra una differenza significativa a favore degli analoghi, in particolare calcitriolo. In questo caso gli analoghi sembrano prevenire le fratture vertebrali in misura maggiore rispetto alla vitamina D non idrossilata, ma tali evidenze necessitano di ulteriori conferme con studi di confronto a più bracci.^{20,21}

Stato vitaminico e altre patologie reumatiche

Studi recenti hanno anche valutato lo stato vitaminico in diverse patologie reumatiche quali l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, il lupus eritematoso sistemico e l'osteoartrosi. I risultati emersi hanno mostrato uno stato di ipovitaminosi D nella maggior parte di questi pazienti e in pazienti con artrite reumatoide è stata dimostrata addirittura una correlazione inversa tra attività di malattia e livelli sierici di 1,25 (OH)D e PTH, concludendo che nella artrite reumatoide l'elevata attività di malattia era associata a una alterazione del metabolismo della vitamina D e ad un aumentato riassorbimento osseo.

In pazienti con malattie infiammatorie croniche l'uso di corticosteroidi favorisce il riassorbimento osseo, riduce la formazione ossea e induce un'alterazione del tessuto muscolare,^{16,22,23} aumentando così l'incidenza di cadute e fratture non vertebrali nei primi tre mesi di terapia.^{16,24} La vitamina D è capace di mantenere la massa ossea in pazienti che assumono corticosteroidi e può ridurre significativamente il ri-

schio di fratture vertebrali. Recenti evidenze suggeriscono che gli effetti farmacologici deleteri dei corticosteroidi possono essere addirittura contenuti usando analoghi della vitamina D e che questi possono ridurre il rischio di caduta in pazienti con osteoporosi indotta da glucocorticoidi (GIOP - glucocorticosteroid induced osteoporosis) quando usati come trattamento di combinazione col bisfosfonato.¹⁶

Conclusioni

Alla base di un'ottimale terapia per l'osteoporosi e per la prevenzione di fratture osteoporotiche vi è l'incremento della massa e forza ossea, così come una riduzione delle cadute. Studi clinici e preclinici sui marker del metabolismo osseo, sulla densità minerale ossea e sulle fratture suggeriscono che la terapia combinata, di un bisfosfonato-vitamina D ha una maggiore efficacia assoluta e relativa nella prevenzione della perdita minerale ossea e nella prevenzione delle fratture a causa dei due diversi e complementari meccanismi d'azione.

Importante è misurare a intervalli regolari la calcemia in tutti i pazienti che ricevono dosi farmacologiche di vitamina D, e in particolare di calcitriolo, per il rischio di ipercalcemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Reichel H et al. *N Engl J Med* 1989; 320: 980-91.
2. Di Munno O et al. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2007; 4: 7-12.
3. Holick MF. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72.
4. Khosla S. *Endocrinology* 2001; 142: 5050-5.
5. Russel RG et al. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18 (Suppl 1): S3-10.
6. Bischoff HA et al. *Histochem J* 2001; 33: 19-24.
7. Snijder MB et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2980-5.
8. Bischoff-Ferrari HA et al. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
9. Cetani F. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2007; 4: 31-8.
10. Getzenberg RH et al. *Urology* 1997; 50: 999-1006.
11. Bortman P et al. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35: 1-9.
12. Duque G et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E723-E730.
13. Dawson-Hughes B et al. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-6.
14. Bischoff-Ferrari HA. *Osteoporos Int* 2007; 18: 401-7.
15. Bianchi ML et al. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2007; 4: 19-23.
16. Schacht E et al. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7: 174-84.
17. Gallagher JC et al. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 610-13.
18. Richy F et al. *Calcif Tissue Int* 2008; 82: 102-7.
19. Boonen S et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1415-23.
20. Richy F et al. *Osteoporos Int* 2004; 15: 301-10.
21. Richy F et al. *Calcif Tissue Int* 2005; 76: 176-86.
22. DeLuca HF et al. *FASEB J* 2001; 15: 2579-85.
23. Greiwe JS et al. *FASEB J* 2001; 15: 475-82.
24. Van Staa TP et al. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.