

ALTE DOSI DI VITAMINA D POSSONO MIGLIORARE BMD VOLUMETRICA E RESISTENZA OSSEA?

Premessa

La supplementazione con vitamina D in soggetti con livelli circolanti di 25OHD > 30 nmol/L (12 ng/mL) non sembra apportare benefici sulla densità minerale ossea (BMD) (1). È stato, inoltre, evidenziato che dosi molto elevate (mensili o annuali) di vitamina D potrebbero essere pure dannose, favorendo un aumento del rischio di cadute e fratture (2).

Caratteristiche dello studio in esame (3)

Disegno: studio randomizzato in doppio cieco.

Obiettivo: esaminare gli effetti della somministrazione di vitamina D sulla BMD e sulla resistenza ossea, misurate con la tomografia computerizzata quantitativa periferica ad alta risoluzione (HR-pQCT). *End-point* secondari erano la valutazione dell'equilibrio, della funzione fisica e della qualità di vita.

Criteri di inclusione: adulti sani con vitamina D al basale compresa tra 30 e 125 nmol/L (12 e 50 ng/mL), con valori di T-score alla DXA compatibili con osteopenia o normale mineralizzazione ossea.

Criteri di esclusione: osteoporosi o rischio di fratture osteoporotiche maggiori (FRAX > 20%), valori di vitamina D < 30 o > 125 nmol/L, ipo- o iper-calcemia, terapia con anti-riassorbitivi nei due anni precedenti e patologie in grado di alterare il metabolismo della vitamina D.

Partecipanti: tra i 542 soggetti valutati per l'eleggibilità, ne sono stati arruolati **311** (età 55-70 anni, 53% uomini, 95% bianchi), randomizzati in tre gruppi stratificati per sesso.

Intervento: ai partecipanti è stata somministrata una **dose giornaliera di colecalciferolo pari a 400 IU, 4.000 IU o 10.000 IU**. Poiché il contributo dietetico di vitamina D è approssimativamente attorno alle 200 IU/die, i soggetti ai quali sono state somministrate 400 IU/die hanno ricevuto in totale la dose giornaliera raccomandata dall'Istituto di Medicina Statunitense per le persone di età < 70 anni (4); per tale Istituzione l'introduzione di 4.000 IU/die, invece, rappresenta il livello massimo tollerabile. I partecipanti dovevano avere un introito di calcio di 1.200 mg/die, assunto mediante dieta o supplementazione.

Parametri valutati

- A 0, 6, 12, 24 e 36 mesi HR-pQCT, che consente di esaminare in modo tridimensionale la BMD e la microarchitettura ossea delle strutture corticali e trabecolari della porzione distale di tibia e radio.
- BMD del femore annualmente anche mediante DXA.
- Monitoraggio semestrale biochimico mediante prelievo ematico e/o raccolta urine.

Risultati

L'aderenza alla terapia è stata ottima in tutti i partecipanti.

BMD: al termine dello studio la BMD totale e corticale a livello del radio era significativamente inferiore nei pazienti che avevano assunto 4.000 e 10.000 IU/die di vitamina D rispetto a quelli supplementati con 400 IU/die. Risultati simili sono stati ottenuti anche per la BMD totale e corticale della tibia, ma solo per il gruppo supplementato con le dosi più alte di colecalciferolo. La BMD trabecolare è aumentata in entrambi i siti con un aumento minore a livello del radio nel gruppo trattato con 10.000 IU/die. La BMD del femore valutata tramite DXA, in linea con i dati della letteratura, è rimasta stabile durante il *follow-up*, senza differenze significative tra i tre gruppi.

Resistenza ossea: si è ridotta durante lo studio, in entrambe le sedi esaminate, ma senza differenze statisticamente significative tra i tre gruppi.

Altri parametri: nessuna differenza è stata evidenziata per equilibrio, funzioni fisiche, qualità di vita, prevalenza di cadute, fratture traumatiche ed eventi avversi severi. Ipercalcemia e ipercalcemia si sono presentate in maniera dose-dipendente, seppur in un numero limitato di casi (rispettivamente 9% e 33% nel gruppo trattato con 10.000 IU/die).



Conclusioni

In sintesi, lo studio evidenzia che **la supplementazione con alte dosi di colecalciferolo (ben superiori a quelle raccomandate) non comporta un beneficio per la salute ossea di soggetti sani con livelli adeguati di vitamina D e, al contrario, potrebbe essere dannosa**. La perdita di BMD volumetrica secondaria alla supplementazione con alte dosi di vitamina D potrebbe essere correlata, da una parte, alla conversione del colecalciferolo in calcitriolo, che stimola l'osteoclastogenesi e la differenziazione osteoclastica, con secondario aumento dei marcatori di riassorbimento osseo; dall'altra, alla soppressione del PTH per azione diretta sulle cellule paratiroidi e, indirettamente, per stimolazione dell'assorbimento intestinale di calcio (5). L'aumento della BMD trabecolare e la riduzione di quella corticale potrebbero riflettere l'aumento del processo di riassorbimento con trabecolarizzazione della superficie endo-corticale.

Sono necessari ulteriori lavori per confermare i dati dello studio ed eventualmente verificare se, al contrario, i pazienti con osteoporosi o con bassi livelli ematici di vitamina D rispondano in maniera differente alla supplementazione con colecalciferolo ad alti dosaggi. Al momento appare **prudente**, così come raccomandato anche dall'ultimo *Position Statement* AME, **somministrare vitamina D solo ai soggetti a cui serve e alle dosi raccomandate** (6).

Bibliografia

1. Macdonald HM, et al. 25-Hydroxyvitamin D threshold for the effects of vitamin D supplements on bone density: secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Bone Min Res* [2018, 33: 1464-9](#).
2. Sanders KM, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. *JAMA* [2010, 303: 1815-22](#).
3. Burt LA, et al. Effect of high-dose vitamin D supplementation on volumetric bone density and bone strength. A randomized clinical trial. *JAMA* [2019, 322: 736-45](#).
4. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press, Washington, DC: [2011](#).
5. Rossini M, Gatti D, et al. Short-term effects on bone turnover markers of a single high dose of oral vitamin D₃. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: E622-6](#).
6. Cesareo R, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) position statement: clinical management of vitamin D deficiency in adults. *Nutrients* [2018, 10: E546](#).