

PHPT: EFFICACIA E SICUREZZA DEL TRATTAMENTO CON VITAMINA D

Introduzione

L'**ipovitaminosi D** è più comune nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo (PHPT) rispetto alla popolazione generale. Il *deficit* di vitamina D può esacerbare le manifestazioni cliniche del PHPT e si associa a livelli più alti di PTH e dei marcatori di *turnover* osseo, nonché a maggiori dimensioni dell'adenoma paratiroideo rispetto ai pazienti con sufficienti livelli di 25OHD. L'insieme di questi fattori può contribuire alla perdita di massa ossea e all'incremento del rischio fratturativo nel PHPT.

Ad oggi, il trattamento dell'ipovitaminosi D nei pazienti con PHPT è ancora controverso. Infatti, dati della letteratura evidenziano che la terapia con vitamina D in questo contesto clinico può peggiorare l'ipercalcemia (1), mentre altri studi dimostrano che la correzione del *deficit* di vitamina D diminuisce i livelli di PTH senza causare ipercalcemia e riduce il rischio post-chirurgico di sindrome dell'osso affamato (2).

Una recente **revisione sistematica con metanalisi** ha valutato l'efficacia e la sicurezza della supplementazione con vitamina D nei pazienti con PHPT e carenza o insufficienza di 25OHD (3).

Metodi

Sono stati inclusi nella metanalisi **11 studi**, di cui 2 randomizzati, e **388 pazienti**.

Criteri di inclusione:

- diagnosi di PHPT e concomitante carenza o insufficienza di vitamina D (livelli di 25OHD < 30 ng/mL);
- integrazione pre-operatoria di vitamina D in caso di intervento chirurgico;
- supplementazione con ergocalciferolo o colecalciferolo o calcifediolo.

Criteri di esclusione:

- sperimentazione clinica su animali o linee cellulari;
- altre forme di iperparatiroidismo;
- integrazione di vitamina D solo nel post-operatorio;
- utilizzo di formulazioni attive di vitamina D.

Dai differenti studi sono stati ricavati e confrontati i livelli di calcemia, PTH, fosfatasi alcalina (ALP), 25OHD e calciuria delle 24 ore, espressi come media \pm SD, prima e dopo la supplementazione con vitamina D.

La **durata della terapia** con vitamina D è risultata variabile da due settimane a un anno, con una frequenza di somministrazione dipendente dalla formulazione e dal dosaggio utilizzato.

La frequenza di assunzione e la **posologia** di vitamina D utilizzate erano le seguenti:

- colecalciferolo in somministrazione giornaliera, settimanale o mensile, con una dose cumulativa mensile variabile da 48.000 UI a 200.000 UI;
- ergocalciferolo in somministrazione giornaliera, settimanale o mensile, con una dose cumulativa totale variabile da 24.000 UI a 1.500.000 UI;
- calcifediolo in somministrazione giornaliera, con una dose cumulativa settimanale variabile da 175 μ g a 350 μ g.

Risultati

Il trattamento con vitamina D (valori espressi come variazione fra pre e post-terapia):

- non ha modificato i livelli di **calcemia**, con una differenza media pari a - 0.06 mg/dL (IC95% da -0.16 a +0.04) e stabilità del calcio sierico in presenza di trattamento con vitamina D per una durata > 1 mese;
- non ha modificato la **calciuria delle 24 ore**, con una differenza media pari a +36.8 mg/die (IC95% da -37.1 a +110.7);
- ha determinato una riduzione del **PTH**, con una differenza media pari a -16.01 pg/mL (IC95% da -28.8 a -3.2); tale riduzione è risultata statisticamente significativa dopo almeno un mese di terapia con vitamina D;
- ha determinato una riduzione statisticamente significativa di **ALP**, con una differenza media pari a -10.8 U/L (IC95% da -14 a -7.6);
- ha aumentato i livelli di **25OHD** di 22.1 μ g/L (IC95% 15.0-29.2).



Commento

Il lavoro presenta dei **limiti** correlati al ridotto numero di lavori inclusi nella metanalisi e all'eterogeneità nelle formulazioni, dosi e intervallo di somministrazione della vitamina D nei differenti studi. Inoltre, l'assenza nel campione di pazienti con ipercalcemia severa non consente di valutare la sicurezza della terapia con vitamina D in questo specifico sottogruppo di pazienti.

Pur in presenza delle suddette limitazioni, dai risultati emerge che la **supplementazione di vitamina D nel PHPT con concomitante ipovitaminosi D riduce i livelli di PTH e ALP senza incrementare i livelli di calcemia e calciuria**. Le attuali linee guida raccomandano di avviare la supplementazione con colecalciferolo (800-1000 UI/die) in presenza di 25OHD < 20 ng/mL, con l'obiettivo di mantenere i livelli di 25OHD appena al di sopra (4). Dati più recenti hanno dimostrato che anche la supplementazione con dosi maggiori di vitamina D (e quindi livelli più alti di 25OHD) non determinano modificazioni significative di calcemia e calciuria, associandosi inoltre a miglioramento della massa ossea. Appare pertanto ragionevole nei pazienti con PHPT **mantenere livelli di 25OHD > 30 ng/mL** (5).

In conclusione, la terapia dell'ipovitaminosi D rappresenta un trattamento efficace e sicuro nei pazienti con PHPT asintomatico o complicato da ipercalcemia lieve o moderata.

Bibliografia

1. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. When to observe and when to operate. *Endocrinol Metab Clin North Am* [2000, 29: 465-78](#).
2. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol* [2013, 168: R45-53](#).
3. Song A, Zhao H, Yang Y, et al. Safety and efficacy of common vitamin D supplementation in primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D deficiency and insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* [2021, 44: 1667-77](#).
4. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 3561-9](#).
5. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 1072-8](#).