

## CADUTE, FRATTURE E VITAMINA D: UNA STORIA INFINITA

Nell'ottobre 2018 è stata pubblicata su *Lancet Diabetes Endocrinology* una metanalisi riguardante l'efficacia della supplementazione con vitamina D sulla densità minerale ossea (BMD), sul rischio di caduta e sul rischio di frattura (1). In questo studio gli autori avevano metanalizzato 81 studi randomizzati e controllati (RCT, n = 53537 soggetti) che avessero riportato dati su fratture (n = 42), cadute (n = 37) o BMD (n = 41). Dalla loro analisi era emerso che la supplementazione con vitamina D non avrebbe effetto sul rischio globale di frattura, di frattura di femore e sulle cadute. Il dato veniva confermato anche confrontando gli studi RCT in cui venivano utilizzate alte dosi o basse dosi di vitamina D o confrontando gli studi che utilizzavano dosi > 800 UI/die con quelli che utilizzavano dosi inferiori. Gli autori non avevano inoltre trovato un effetto "importante" della supplementazione di vitamina D sulla BMD. Sulla base di questa metanalisi, gli autori concludevano che l'uso di supplementi di vitamina D per mantenere o migliorare la salute muscolo-scheletrica era scarsamente giustificato e inoltre che non vi era necessità di ulteriori studi sull'effetto della supplementazione con vitamina D sulla salute muscolo-scheletrica (1).

Nel gennaio 2019 è stato pubblicato su *Nature Reviews Rheumatology* un **commento alla metanalisi** di Bolland (2). In questo editoriale inizialmente si ricorda il ruolo centrale della vitamina D nel mantenimento della salute scheletrica e del metabolismo calcio-fosforico, come sia ben noto il nesso causale tra rachitismo e osteomalacia e grave ipovitaminosi D [i.e. 25 idrossi-vitamina D (25OHD) < 10-12 ng/mL] e come, quindi, i supplementi di vitamina D siano usati per prevenire il rachitismo nei bambini e ridurre il rischio di frattura nell'anziano (3).

Successivamente si rileva come studi osservazionali avessero evidenziato come, in donne in post-menopausa e nei soggetti anziani, anche un'ipovitaminosi D di minore entità (i.e. 25OHD < 25 ng/mL) possa determinare iperparatiroidismo secondario, aumento della velocità di perdita di BMD e del rischio di frattura (3). A conferma di ciò, nel 2014 una revisione Cochrane stabiliva con elevata evidenza come la supplementazione con calcio e vitamina D fosse in grado di ridurre il rischio di qualsiasi frattura (4). Questo dato era in accordo con un'altra metanalisi, che dimostrava un effetto positivo, anche se modesto, della supplementazione con vitamina D nella prevenzione del rischio di caduta e di frattura, in particolare nei soggetti con livelli di 25OHD < 20 ng/mL (5). Al contrario, nel 2017 una metanalisi non aveva confermato l'effetto positivo della supplementazione con calcio e vitamina D sulla prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali (6).

Osservando, in generale, l'impianto della metanalisi di Bolland, nell'editoriale viene fatta notare l'**eterogeneità degli studi oggetto della metanalisi** e inoltre come **molti di questi studi fossero inadeguati** per gli scopi della metanalisi stessa. Infatti, nella maggior parte degli RCT inclusi la dimensione campionaria era, in realtà, insufficiente per valutare l'effetto della supplementazione di vitamina D sulla riduzione del rischio di frattura. Inoltre, la maggior parte degli studi non aveva come obiettivo primario la determinazione del ruolo della supplementazione con vitamina D nella prevenzione di cadute e fratture, ma le informazioni su cadute e fratture venivano desunte solamente dai dati di sicurezza. Infine, viene fatto notare come, il fatto che Bolland evidenziasse un effetto minimo della supplementazione con vitamina D sulla BMD in generale, non consente di escludere un effetto positivo di tale supplementazione nei pazienti con deficit di vitamina D e a rischio di frattura (i.e. donne in menopausa e anziani istituzionalizzati).

Nell'editoriale vengono quindi affrontati alcuni **aspetti metodologici**, che appaiono interessanti. Viene osservato come **un RCT**, che abbia come scopo la valutazione dell'efficacia della supplementazione con vitamina D sulla BMD e sul rischio di caduta e frattura, **dovrebbe avere idealmente queste caratteristiche**:

1. includere pazienti da popolazioni ad alto rischio (individui istituzionalizzati o con BMD almeno nel *range* di osteopenia);
2. includere pazienti con livelli di 25OHD all'arruolamento < 30 ng/mL;
3. avere una durata di almeno 2 anni, allo scopo di evidenziare un effetto sulla BMD e sul rischio di frattura;
4. utilizzare dosaggi di colecalciferolo di almeno 1000 UI/die (con somministrazioni giornaliere o mensili), con alte dosi cumulative durante la fase di arruolamento per raggiungere rapidamente uno stato vitaminico D sufficiente (i.e.  $\geq 20$  ng/mL);

Iacopo Chiodini<sup>1,2</sup> ([iacopo.chiodini@unimi.it](mailto:iacopo.chiodini@unimi.it)) & Luigi Gennari<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, UO Malattie Metaboliche dell'Osso e Diabete, Milano

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

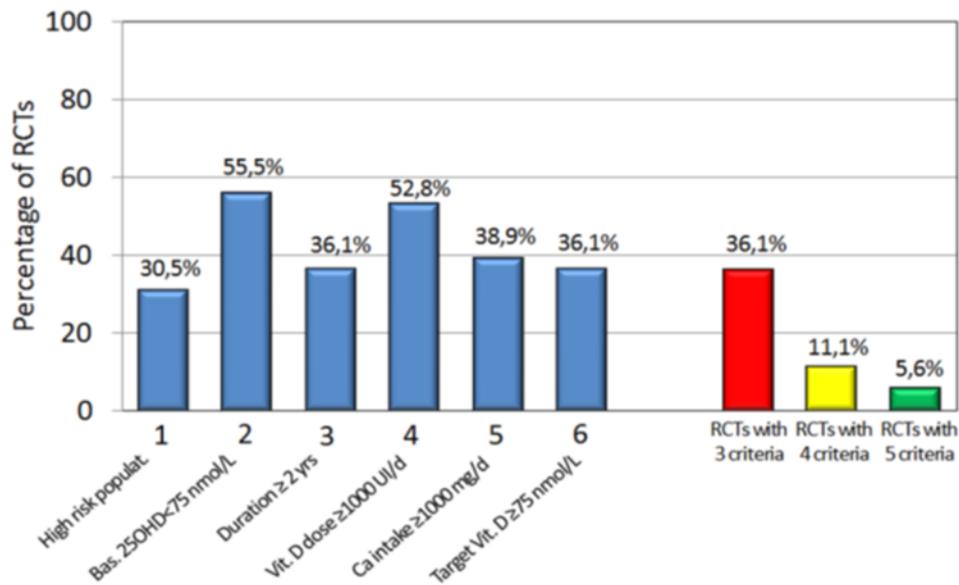
<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena



5. utilizzare supplementi di calcio negli individui con apporto di calcio < 1000 mg/die;
6. mantenere i livelli di 25OHD almeno a 30 ng/ml per tutta la durata dello studio;
7. registrare le comorbidità maggiori.

Entrando nel merito degli studi inclusi nella metanalisi stessa, si fa notare come **queste condizioni vengano raggiunte in una minima percentuale degli studi inclusi**. Per esempio, solo l'11% degli studi inclusi per la valutazione dell'effetto della supplementazione con vitamina D sul rischio di frattura soddisfaceva almeno 4 condizioni e solo il 6% almeno 5 condizioni. In particolare, nel 32% degli studi i pazienti assumevano meno di 1000 UI/die di vitamina D, malgrado sia noto come dosi di 800-1000 UI/die siano necessarie per mantenere livelli di 25OHD di almeno 30 ng/mL, *cut-off* considerato sicuro (poiché studi di isto-morfometria suggeriscono come più del 30% dei pazienti con livelli di vitamina D tra 20 e 30 ng/mL presenti osteomalacia, 7). Inoltre, l'editoriale rileva come nel 42% degli RCT oggetto della metanalisi non tutti i pazienti raggiungessero livelli plasmatici adeguati di 25OHD. Questo avveniva in particolare in due studi ampi e quindi molto influenti sul risultato finale della metanalisi (8,9). Ad esempio, nello studio ViDA, che, peraltro, non era stato disegnato per valutare l'efficacia della vitamina D sul rischio di frattura, solo il 33% dei soggetti inclusi raggiungeva livelli adeguati di 25OHD ( $\geq 30$  ng/mL) (9). Analogamente, in altri due RCT veniva utilizzato un dosaggio intermittente di ergocalciferolo, come 100.000 UI per os ogni 4 mesi (10) o 300.000U UI/anno per via intra-muscolare (11). Queste posologie non sono attualmente più raccomandate, in quanto sono associate a oscillazioni dei livelli ematici di 25OHD, che non rimangono stabilmente sopra i 30 ng/mL e possono essere associate, paradossalmente, ad aumento del rischio di caduta e frattura. Nell'editoriale viene fatto rilevare come questi tre studi (9-11) messi insieme avessero un peso globale > 50% dell'intera metanalisi.

La figura mostra in che percentuali i 36 studi oggetto della metanalisi per la valutazione dell'effetto della vitamina D sul rischio di frattura soddisfacevano i primi 6 criteri sopra elencati.



- 1: *High risk populat.* = popolazioni ad alto rischio, come individui istituzionalizzati o con BMD almeno nel range di osteopenia.
- 2: Bas. 25OHD < 75 nmol/L = pazienti con livelli di 25OHD all'arruolamento < 30 ng/mL.
- 3: *Duration*  $\geq 2$  yrs = durata di almeno 2 anni.
- 4: Vit. D dose  $\geq 1000$  UI/d = utilizzo di dosaggi di colecalciferolo di almeno 1000 UI/die.
- 5: Ca intake  $\geq 1000$  mg/d = utilizzo di supplementi di calcio negli individui con apporto giornaliero < 1000 mg/die.
- 6: *Target VitD*  $\geq 75$  nmol/L = mantenimento di livelli di 25OHD di almeno 30 ng/mL per tutta la durata dello studio.

Vengono poi fatti notare diversi **altri elementi di confusione**. Prima di tutto la maggior parte (85%) dei soggetti inclusi erano soggetti ambulatoriali e non erano stati selezionati sulla base di malattie intercorrenti. Inoltre, gli studi non fornivano informazioni sulla possibile presenza di comorbidità che possono influenzare il rischio di caduta e frattura, indipendentemente dai livelli di vitamina D. In secondo luogo, solo il 25% degli studi oggetto della metanalisi prevedevano l'uso di supplementi di calcio. Questo aspetto non è di secondaria importanza (in particolare per gli studi effettuati in paesi nei quali è comune il *deficit* di assunzione di calcio), poiché una carente assunzione di calcio può neutralizzare il possibile effetto positivo della supplementazione con vitamina D su BMD e rischio di frattura (4). In terzo luogo, come osservato dagli stessi autori della metanalisi, i risultati degli studi di piccole dimensioni dovrebbero essere interpretati con prudenza: il 52% degli RCT oggetto della metanalisi includevano meno di 200 soggetti e il 68% aveva una durata inferiore a un anno. Ciò, evidentemente, fa sì che rimanga discutibile qualsiasi conclusione tratta da questi studi sull'effetto della supplementazione con vitamina D sul rischio di frattura. Infine, nell'editoriale si sottolinea come i livelli plasmatici di 25OHD dei soggetti inclusi fossero normali o quasi normali in una notevole percentuale degli RCT oggetto della metanalisi.

**In conclusione**, si può osservare come sebbene i risultati della metanalisi di Bolland possano essere considerati interessanti poiché non sostengono un utilizzo indiscriminato dei supplementi di vitamina D, tuttavia non riducono **l'importanza di tale supplementazione nei soggetti con ridotti livelli di 25OHD, in particolare se a rischio aumentato di perdita di BMD, fratture e cadute e/o se in terapia per osteoporosi con agenti anti-riassorbitivi o anabolici**. Infine, questo editoriale sottolinea l'importanza di **considerare attentamente i risultati delle metanalisi in generale, poiché spesso sono il risultato della valutazione di studi sotto-dimensionati o comunque inadeguati e possono indurre a conclusioni discutibili**.

## Bibliografia

1. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2018, 6: 847-58](#).
2. Chiodini I, Gennari L. Falls, fractures and vitamin D: a never-ending story? *Nat Rev Rheumatol* [2019, 15: 6-8](#).
3. Bouillon R, et al. Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev* [2019, 40: 1109-51](#).
4. Avenell A, Mak JCS, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in postmenopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* [2014, 4: CD000227](#).
5. 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](#).
6. Zhao JG, et al. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* [2017, 318: 2466-82](#).
7. Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: 1911-30](#).
8. Grant AM, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [2005, 365: 1621-8](#).
9. Khaw KT, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2017, 5: 438-47](#).
10. Lyons RA, et al. Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* [2007, 18: 811-8](#).
11. Smith H, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women — a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology* [2007, 46: 1852-7](#).