IT ISSN 0048-7449

2017 • Vol. 69 • Supplemento 1

Reumatismo

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR • Fondato nel 1949

Syllabus 2017

Controversie nella gestione del paziente con osteoporosi

SIR
Società Italiana di Reumatologia

REUMATISMO

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR
Fondato nel 1949

Società Italiana dell'Osteoporosi
del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro

Coordinatori
Ombretta Di Munno
Giovanni Iolascon

Presidente SIOMMMS 2016-2017
Claudio Marcocci

Commissione editoriale 2016-2017
Vania Braga
Filomena Cetani
Cristiana Cipriani
Daniela Merlotti
Andrea Palermo
Luca Pietrogrande
Lorenzo Ventura

© Copyright 2017 by Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Sede Redazione "Reumatismo"
Via Turati, 40 - 20121 Milano
Tel. 02 65 56 06 77
Fax 02 87 15 20 33
e-mail: redazione@reumatismo.org
Direttore Responsabile: L. Punzi (Padova)

Edizioni Internazionali srl
Div. EDIMES - Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382/526253 r.a.
Fax 0382/423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Autorizzazione Tribunale Milano n. 1735 del 23.11.1949 - Registro Nazionale della Stampa: registrazione in corso
IT ISSN 0048-7449 - Spedizione in abbonamento postale 70% - Filiale di Milano

In copertina Disegno anatomico di Leonardo da Vinci dalla Collezione Windsor®.
Riprodotto per la gentile concessione di S.M. la Regina Elisabetta II.

Reumatismo

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR

Fondato nel 1949

2017 - Vol. 69
Supplemento 1

Citata in: INDEX MEDICUS/MEDLine; EMBASE/EXCERPTA MEDICA

IV Prefazione
O. Di Munno, G. Iolascon

Rassegne

1 Calcio: apporto alimentare o farmacologico?
Calcium intake: dietary or supplements?
G. Iolascon, G. Resmini

14 Dieta ed osteoporosi
Osteoporosis and diet
D. Merlotti, S. Migliaccio, V. Braga

27 Ossidazione, antiossidazione e metabolismo osseo: acido urico e vitamina C
Oxidation, antioxidation and bone metabolism: uric acid and vitamin C
Coordinatori: A. Falchetti, N. Malavolta

28 Iperuricemia e ruolo dell'acido urico nella salute dello scheletro
Hyperuricemia and role of uric acid on bone helath
N. Malavolta, E. Rossi, S. Corvaglia, B. Maranini

38 Il ruolo anti-ossidante della vitamina C sullo scheletro
Anti-oxydative role of vitamin C on bone
A. Falchetti, R. Cosso

44 A Favore o Contro Vertebroplastica e Cifoplastica: A Favore
Pros and Cons about Vertebroplasty and Kyphoplasty: Pros
A. Nardi, L. Ventura

50 A Favore o Contro Vertebroplastica e Cifoplastica: Contro
Pros and Cons about Vertebroplasty and Kyphoplasty: Cons
M. Mazzantini, O. Di Munno

54 Farmaci antiriassorbitivi e drug holiday
Antiresorptives and drug holiday
L. Pietrogrande, B. Frediani, A. Nicosia, E. Raimondo

61 Vitamina D: quale, quando e come
Vitamin D: which, when and how
G. Mazziotti, S. Frara, A. Giustina

Prefazione

Cari colleghi, questa edizione del Syllabus affronta aspetti a tutt'oggi controversi di fisiopatologia e di gestione dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità.
Come per le precedenti edizioni la commissione editoriale si è avvalsa anche della collaborazione di colleghi non facenti parte della commissione stessa, ma con una profonda conoscenza dell'argomento loro affidato.
Gli argomenti scelti hanno affrontato aspetti nutrizionali come il ruolo del calcio nell'omeostasi scheletrica e le problematiche che ne caratterizzano la supplementazione farmacologica, spesso necessaria per raggiungere l'apporto raccomandato. In questi ultimi anni poi che hanno visto il diffondersi di diete vegetariane o vegane, abbiamo voluto richiamare l'attenzione su alcuni aspetti negativi riguardanti la salute dello scheletro, quando tali diete non siano opportunamente associate ad integratori, inclusi sali minerali e vitamina D.
A proposito di quest'ultima si è cercato poi di fare chiarezza sulle modalità più efficaci e sicure di supplementazione farmacologica per correggerne i livelli universalmente inadeguati, in linea con le raccomandazioni delle principali società scientifiche.
Sempre in ambito di gestione del paziente osteoporotico, si è affrontato un tema di crescente interesse nella comunità scientifica che riguarda "la vacanza terapeutica" per i farmaci antiriassorbitivi. Tale opzione, che nasce da due aspetti emersi dai trattamenti prolungati: la mancanza di benefici aggiuntivi e l'aumentata incidenza di eventi avversi, è ancora oggi molto discussa e le raccomandazioni in merito sono spesso discordanti.
Sul profilo chirurgico alcuni colleghi hanno valutato poi gli aspetti positivi e negativi delle procedure mini-invasive di vertebroplastica e cifoplastica nel trattamento delle fratture vertebrali: in assenza anche in questo caso di linee guida universalmente condivise, si è comunque confermata l'importanza dell'accurata selezione del paziente da trattare e della provata esperienza dell'operatore.
Aspetti più fisiopatologici dell'osteoporosi hanno invece valutato il ruolo antiossidante della vitamina C, sicuramente noto in termini di salute generale, ma non ancora ben definito in termini di salute dello scheletro, e, argomento di crescente interesse anche se caratterizzato da risultati talvolta controversi, gli effetti ossidanti e antiossidanti dell'acido urico.
Come è facilmente intuibile, per molti degli argomenti trattati ci sono questioni ancora aperte e mancano spesso le evidenze scientifiche, ma è comunque emerso che la gestione del paziente deve essere sempre individuale e guidata da una visione olistica dello stesso. L'obiettivo degli autori è stato anche quello di stimolare un crescente interesse per le tematiche trattate, tutte di sicura attualità, anche nei colleghi, sicuramente i più numerosi, che per vari motivi non sempre fanno parte di società scientifiche o godono della possibilità di frequentare assiduamente i congressi nazionali o internazionali.

30 ottobre 2017

Ombretta Di Munno
Giovanni Iolascon

Indirizzo per la corrispondenza:
O. Di Munno
E-mail: ombretta.dimunno@med.unipi.it

Calcio: apporto alimentare o farmacologico?

Calcium intake: dietary or supplements?

G. Iolascon[1], G. Resmini[2]

[1]Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"; [2]U.O. di Ortopedia e Traumatologia, A.O. Ospedale di Treviglio-Caravaggio (BG)

SUMMARY

Calcium is a fundamental chemical element in the human body, both as a major component of the skeleton as well as for its physiological functions required for survival. It is one of the most studied nutrients, with proven effects on bone density throughout life. However, daily calcium intake is generally lower than those recommended by national and international guidelines. Intestinal absorption of dietary calcium depends on several factors, including age, bioavailability of the foods containing it and vitamin D, and comorbidities, such as hepatic disease, nephropathy, malabsorption syndromes and use of some medications.

According to the available evidence, dietary calcium intake should be preferred to supplements because it has the same benefits as calcium rich foods also provide other basic nutrients, including proteins, with fewer side effects, such as nephrolithiasis and gastrointestinal intolerance. Therefore, calcium supplementation should only be limited to patients who are unable to meet the recommended daily allowance.

Reumatismo, 2017; 69 (S1): 1-13

INTRODUZIONE

Il calcio è il quinto elemento più comune sulla crosta terrestre ed è allo stesso tempo il quinto componente chimico fondamentale nel corpo umano. Ma se sulla terra è presente solo in forma di composto, in particolare come carbonato di calcio, nell'organismo vivente è presente sia in forma di composto con funzione preminentemente strutturale (in particolare come componente principale dello scheletro) che in forma ionica con funzioni fisiologiche fondamentali per la sopravvivenza.

L'omeostasi del calcio è importante per la vita sulla Terra. La regolazione della concentrazione di calcio citosolico (da 10.000 a 20.000 volte inferiore rispetto all'ambiente extracellulare) avviene ad opera di specifici canali e pompe ioniche, ed è una funzione fisiologica abbastanza primitiva nella storia evoluzionistica della vita sul nostro pianeta (1). La regolazione del calcio è essenziale per la sopravvivenza cellulare poiché questo elemento regola numerosi processi come l'espressione genica, il ciclo cellulare, la riproduzione e l'apoptosi e ciò fornirebbe agli organismi un potenziale di grande biodiversità (2). Il calcio rappresenta, inoltre, l'elemento fondamentale per quello che viene oggi considerato un ruolo ancillare quale quello della costruzione di un tessuto osseo mineralizzato, necessario alla formazione di uno scheletro per i vertebrati allo scopo di garantirne protezione, supporto statico, dinamico e locomozione. A tal fine viene utilizzato il fosfato calcico in varie forme, soprattutto di idrossiapatite (3). Tale composto è comparso nella storia evolutiva delle specie viventi in epoche relativamente recenti, poiché prima della comparsa dell'osso, gli esoscheletri degli animali marini, per milioni di anni, furono formati da carbonato di calcio (4). Il fosfato di calcio è più insolubile e più facile alla precipitazione rispetto al carbonato di calcio (5), e per tali motivi sembra sia stato selezionato evolutivamente quale componente principale della mineralizzazione anche in considerazione della maggiore presenza di un milieu acido dovuto alla crescente contrazione muscolare e al conseguente ac-

Indirizzo per la corrispondenza:
Giovanni Iolascon
E-mail: giovanni.iolascon@gmail.com

cumulo di acido lattico. Inoltre, il passaggio al fosfato di calcio ha fornito un meccanismo per storare il fosfato nell'organismo, e consentire in tal modo un miglioramento del metabolismo energetico grazie alla capacità di generare ATP (4).
Anche la capacità e le modalità di acquisizione del calcio dal mondo esterno sono legate al processo evolutivo delle specie viventi. Le concentrazioni sieriche di calcio sono molto simili nei pesci e nei vertebrati terrestri e sono mantenute all'interno di uno stretto range (6), anche se i primi, vivendo in un ambiente ricco di calcio disciolto in acqua, ne regolano i livelli ematici soprattutto attraverso l'apparato digerente, mentre i vertebrati terrestri ingeriscono calcio solo raramente, rendendo pertanto necessario lo storaggio dell'elemento nel sito scheletrico (7). In realtà, recentemente è stato ipotizzato che lo sviluppo dell'osso come reservoir ionico sia nato primariamente per il fosforo del quale nell'acqua (sia di mare che dolce) sono contenute quantità insufficienti per le necessità dell'organismo. Inoltre, la carenza di fosforo può attivare il riassorbimento osseo nei pesci corroborando l'ipotesi che i fenomeni riassorbitivi ossei fossero già comparsi prima del passaggio degli esseri viventi sulla terraferma (8). Analoghi meccanismi evolutivi riguardano il recettore del calcio (CaSR, calcium-sensing receptor) per il quale si ipotizza un'evoluzione adattiva per soddisfare le mutevoli esigenze dello storaggio del calcio e dell'omeostasi (9).

IL CALCIO ALIMENTARE

La quota alimentare di calcio necessaria varia durante la vita di un individuo, con maggiori necessità durante i periodi di rapida crescita come l'infanzia e l'adolescenza, la gravidanza e l'allattamento.
Tra i vari nutrienti necessari per il metabolismo dell'osso e per la densità ossea, il calcio è tra i più documentati e il suo effetto è stato approfonditamente studiato: un adeguato introito di calcio incrementa la densità della matrice ossea nei bambini e adolescenti, la mantiene negli adulti, ne rallenta la perdita nelle donne in post-menopausa (10).
Le quantità di calcio raccomandate nella dieta variano per la variabilità nell'interpretazione dei dati scientifici disponibili. Le linee guida inglesi e dei paesi nordici raccomandano un introito giornaliero di calcio di 700-800 mg/die che può essere raggiunto con una normale dieta variata (11-12). Invece, le linee guida della Fondazione Nazionale dell'Osteoporosi Statunitense (National Osteoporosis Foundation, NOF) e anche quelle della Fondazione Internazionale dell'Osteoporosi (International Osteoporosis Foundation, IOF) alzano l'asticella a un fabbisogno giornaliero di almeno 1.000-1.200 milligrammi di calcio (13, 14). Più o meno della stessa posizione è la Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) le cui lineeguida riportano un fabbisogno di calcio di 1.000 mg/die per le donne in post-menopausa in trattamento estrogenico e gli uomini di 50-65 anni, di 1200 mg/die per le donne in post-menopausa senza trattamento estrogenico e gli uomini di età superiore ai 65 anni (15). Nell'alimentazione dei Paesi industrializzati l'apporto giornaliero di calcio è in genere insufficiente. Anche in Italia il calcio introdotto giornalmente con la dieta è frequentemente inferiore alle quantità raccomandate e nel 20-30% dei casi è del tutto inadeguato in entrambi i sessi. Il quadro peggiora nel periodo della menopausa, ma anche nella popolazione adolescenziale i dati non sono incoraggianti, dal momento che meno del 50% degli adolescenti Italiani introduce le quantità raccomandate di calcio (15, 16).
Numerosi sono gli studi che hanno evidenziato l'associazione esistente fra un ridotto apporto nutrizionale di calcio nel corso della vita, grado di osteopenia e rischio di frattura (17-19).
Alcuni decenni fa, Matkovic correlò in maniera chiara il rischio fratturativo e l'assunzione quotidiana di calcio alimentare (20). Egli analizzò due popolazioni jugoslave indigene con abitudini alimentari molto diverse. Nel distretto di Podravina, l'assunzione giornaliera di calcio era circa il doppio rispetto al distretto di Istra, grazie all'uso di acqua molto calcica nel pri-

Tabella I - Pro e contro del calcio alimentare e della supplementazione.

	Pro	Contro
Calcio alimentare	• Facile reperibilità nutrizionale • Associazione ad altri importanti fattori nutritivi • Buona biodisponibilità del calcio nei prodotti lattiero-caseari • Costo relativamente basso • Riduzione al minimo del rischio di nefrolitiasi ed intolleranza gastrointestinale	• Recente diffusione di diete a base di alimenti a scarso contenuto di calcio • Regimi dietetici particolari in soggetti con allergie/ intolleranze • Comorbidità gastrointestinali (che riducono l'assorbimento di micronutrienti) • Aumento del rischio del cancro alla prostata e del diabete?
Supplementazione	• Bilanciamento dell'insufficiente apporto nutrizionale • Somministrazione in preparati multivitaminici multiminerali • Utilizzabile in particolari regimi dietetici	• Rischio di nefrolitiasi • Intolleranza gastro-intestinale • Costi • Complicanze cardiocircolatorie?

mo distretto (le due popolazioni bevevano entrambe acqua dei propri pozzi). Negli abitanti del distretto di Istra (ipocalcico) lo spessore della corticale metacarpale era ridotta in tutti i gruppi di età di entrambi i sessi, ma la differenza tendeva a diminuire con l'età. Inoltre l'incidenza di frattura del femore prossimale era più elevata in questo distretto. I dati suggerivano che l'assunzione di calcio alimentare è un determinante importante della massa ossea nei giovani adulti ma sembra avere un piccolo effetto anche sulla perdita ossea correlata all'età sia nei maschi che nelle femmine. Questi dati sono stati confermati da numerosi studi osservazionali successivi (21, 22).

La dieta ha quindi un ruolo importante nell'accrescimento dello scheletro e nel mantenimento della massa ossea, anche nell'età avanzata.

La principale fonte di calcio dietetico è rappresentata dal latte e dai suoi derivati, nonostante, seppur in misura minore, sia presente anche in salmone, mandorle, verdure come spinaci, cavolo e rapa ed in varia misura anche nelle acque potabili, sia del rubinetto che minerali (23).

Alcuni studi documentano una correlazione tra il basso consumo di prodotti caseari nella dieta e la diminuzione della massa ossea, in quanto i prodotti caseari stessi forniscono quotidianamente dal 60 al 70% del fabbisogno giornaliero di calcio (17-19, 24).

Non è sempre stato così nella storia dell'umanità. Per millenni l'uomo è stato unicamente cacciatore e raccoglitore. I primi uomini ad allevare animali per sfruttarne i prodotti (incluso il latte) e le carni furono alcune popolazioni dell'area mesopotamica (25). I primi animali ad essere allevati furono capre e pecore, mentre le mucche probabilmente furono allevate a partire dal 7° millennio A.C. Occorrerà ancora qualche millennio perché l'uomo comprendesse come conservare il latte attraverso la produzione di formaggi (presumibilmente attorno al 3000 A.C.).

Nella cultura italiana, impregnata della civiltà contadina, il latte ed i suoi derivati hanno una posizione privilegiata. Il successo e la diffusione di questi prodotti alimentari sono legati anche all'idea dell'importante apporto di calcio ottenuto con questo alimento.

La nutrizione rappresenta una miscela di alimenti con una differente varietà di effetti sull'osso, a volte anche opposti. Purtroppo, gli studi sui modelli alimentari sono scarsi anche se una dieta con un adeguato apporto di calcio ha un valore sanitario complessivo sicuramente superiore a quella povera di calcio (26).

Un recente studio ha dimostrato come attenersi alla dieta mediterranea riduca il rischio di frattura dell'estremo prossimale di femore, non solo per il suo contenuto di calcio, ma anche per il contenuto di potassio, vitamine, fitoestrogeni, antiossidanti ecc. (27). Generalmente, una dieta è definita sana non solo per la sua minore associazione a malattie cardiovascolari, ma anche per una minore associazione alle fratture dell'estremo prossimale di femore (28).

ASSORBIMENTO DEL CALCIO

L'assorbimento del calcio alimentare avviene principalmente nel tratto superiore dell'intestino e si attua attraverso una pathway transcellulare attiva e un percorso passivo non saturabile, (paracellulare). Entrambe le vie sono regolate da ormoni, sostanze nutritive e molti altri fattori (29).
La via transcellulare è un processo saturabile, che è prevalente nel piccolo intestino prossimale (duodeno e digiuno) con la vitamina D quale principale modulatore. Questo meccanismo richiede energia e prevede il passaggio di Ca dalla mucosa al lato sierosa della barriera intestinale contro un gradiente di concentrazione. Al contrario, il meccanismo paracellulare si verifica per tutta la lunghezza dell'intestino. Si tratta di un trasporto non saturabile e passivo ed è una funzione lineare della concentrazione di Ca nel lume intestinale. Nell'intestino tenue avviene l'assorbimento del 90% del Ca, grazie soprattutto al maggior tempo di permanenza di questo elemento nell'ileo. Il colon sarebbe responsabile di meno del 10% del totale del Ca assorbito; quantità ancora minori vengono assorbite dallo stomaco. L'assorbimento di Ca nel colon è probabilmente molto importante in condizioni patologiche come la sindrome da intestino corto.
L'assorbimento intestinale del Ca dipende anche dalle esigenze fisiologiche di questo ione. Quando le richieste aumentano, c'è un miglioramento dell'efficienza assorbitiva del Ca.
Recentemente, è stato provato che, in modelli animali la gravidanza e l'allattamento alterano l'espressione e la trascrizione di diversi geni coinvolti nell'assorbimento del calcio alimentare, ed in particolare di quelli che codificano per le proteine trasportatrici del calcio.
L'assorbimento attivo diviene prevalente quando il pasto è povero di calcio, mentre la frazione assorbita per trasporto passivo aumenta all'aumentare del contenuto calcico nel bolo alimentare.
Esiste una grande adattabilità dell'organismo per quanto concerne l'assorbimento intestinale di calcio. A titolo indicativo, i bambini assorbono il 60% del calcio alimentare, circa il doppio degli adulti (30%) ed il triplo degli anziani (20-25%).
La quota assorbita nelle varie età è ulteriormente influenzata da fattori alimentari e non. Tra questi ultimi, il più importante è un'adeguata disponibilità di vitamina D. Condizioni come epatopatie, nefropatie gravi, sindromi da malassorbimento, ipoparatiroidismo, interventi chirurgici di resezione intestinale, assunzione di antibiotici o lassativi sono altri fattori che possono diminuire significativamente l'assorbimento del calcio alimentare.

BIODISPONIBILITÀ DEL CALCIO ALIMENTARE

L'effetto del calcio alimentare sul tessuto scheletrico dipende non solo dalla quantità di calcio ingerito, ma anche dalla sua biodisponibilità, che a sua volta può essere indirettamente valutata dagli effetti positivi sull'osso. Il calcio contenuto nei prodotti lattiero-caseari è ben assorbito (22-27%) e biodisponibile ed i suoi effetti biologici si concretizzano immediatamente, come ad esempio un calo del PTH per diverse ore (30).
La biodisponibilità dipende sia dalla quota di calcio assorbita che capacità dell'osso di incorporarlo. L'assorbimento dipende dalle specifiche caratteristiche dell'alimento, che possono influenzarne anche l'escrezione in diversi modi (31). L'assorbimento intestinale di calcio è limitato dalla presenza di un sbilanciato rapporto calcio/fosforo, condizione che si verifica in seguito all'eccessiva assunzione di proteine animali, alla carenza di vitamina D, alla presenza di ossalati (contenuti nel cacao e nelle verdure a foglia verde come gli spinaci e la bietola, nelle patate dolci, nel rabarbaro e nei fagioli), alla presenza di fitati (crusca di grano, legumi, pane integrale, fagioli, noci e semi di soia), alla presenza di tannini (the), caffè, alcol ed alla presenza di un eccesso di lipidi. L'assorbimento intestinale di calcio è, invece, migliorato dal lattosio e da altri zuccheri semplici, dalla presenza

di proteine, in particolare quelle dei latticini, dall'acidità intestinale creata dalla flora batterica simbiote che solubilizza i sali di calcio (prebiotici e probiotici aumentano l'assorbimento di calcio) e da un equilibrato rapporto calcio/fosforo.

EFFETTI DEI PRODOTTI LATTIERO-CASEARI SULL'OSSO

Nella dieta occidentale i prodotti lattiero-caseari rappresentano la più importante fonte di calcio nutrizionale. Il latte è una fonte abbondante di calcio, la cui biodisponibilità è elevata rispetto ad altre fonti dietetiche e il rapporto calcio-fosfato nel latte vaccino è ottimale per garantire la mineralizzazione ossea. Il contenuto medio di calcio nel latte intero o scremato è di 1.150 mg/l, fornendo un mezzo pronto per soddisfare il fabbisogno quotidiano di 900-1.200 mg. Decine di studi hanno utilizzato i prodotti lattiero-caseari come principale fonte di calcio, dimostrando come l'assunzione di latte fornisca dei benefici sulla massa ossea e sul rischio di fratture da osteoporosi.
La letteratura scientifica sugli effetti del latte sulla salute dell'osso mostra però un'importante discrepanza: gli studi sperimentali e quelli osservazionali che hanno utilizzato degli endpoint surrogati (come massa ossea o parametri bioumorali) hanno mostrato che il consumo di latte è associato ad una riduzione del turnover ed un incremento di densità di massa ossea significativi. Al contrario, gli studi che avevano come endpoint la riduzione del rischio fratturativo hanno fornito risultati controversi, alcuni hanno mostrato un effetto protettivo del latte, mentre altri nessun effetto o addirittura un aumento del rischio di frattura.
Gli studi eseguiti su soggetti in età evolutiva hanno dato interessanti risultati. Un recente RCT, eseguito su 220 adolescenti, ha valutato gli effetti di due anni consecutivi di assunzione quotidiana di latte suddivisa in bassa, media o elevata riscontrando un aumento significativo della massa ossea (+2,7% della densità minerale ossea - BMD, bone mineral density - al collo femorale) solo nelle adolescenti femmine che avevano ingerito in assoluto più calcio (32).
Anche studi osservazionali su larghe popolazioni hanno mostrato che le donne che bevono meno latte durante l'infanzia e l'adolescenza presentano una massa ossea inferiore e un aumento del rischio di frattura da adulte (-3% di massa ossea femorale e rischio raddoppiato di frattura) (19).
Kim et al. (33) hanno valutato 7.260 uomini e donne di età ≥50 anni riscontrando che un'assunzione di calcio <400 mg/die si correla ad una bassa BMD lombare, ad un ridotto spessore della corticale del femore in entrambi i sessi, e ad una bassa BMD del collo femorale solo nelle donne. Al contrario, quando le assunzioni aumentavano a 1.200 mg/die i risultati si correlavano positivamente con la BMD lombare e del collo femorale solo negli uomini. Anche nelle persone anziane con un'elevata assunzione di latte e di yogurt al baseline si è riscontrato un basso rischio di fratture dell'estremo prossimale del femore se valutato dopo 10 anni (34). Una riduzione del 30% del rischio di fratture negli anziani con un'elevata assunzione di calcio nutrizionale è stata recentemente confermata da Khan et al. (35). Ancora, una meta-analisi condotta in oltre 270.000 persone ha mostrato una forte tendenza protettiva dell'assunzione di latticini nei confronti della frattura dell'estremo prossimale di femore. Il rischio relativo (RR) per tale frattura per ogni bicchiere di latte giornaliero era di 0,91 (36).
In molti Paesi industrializzati il latte è spesso la strategia alimentare più conveniente per raggiungere i livelli raccomandati di assunzione di calcio nella popolazione. Eppure, esistono delle preoccupazioni riguardo ai potenziali effetti deleteri dall'assunzione cronica dei prodotti lattiero-caseari sulla salute (37-42).
Il latte vaccino, pur essendo un alimento consumato dagli esseri umani in grandi quantità per millenni, è stato associato in tempi recenti a numerose malattie che vanno dal cancro della prostata e dell'ovaio all'obesità, al diabete, alla sclerosi multipla e all'otite media.
Nel complesso, le prove per le patologie umane indotte da latticini sembrerebbero

essere più coerenti solo per il cancro alla prostata e per il diabete di tipo 1 (43).
Anche per quanto riguarda gli effetti sull'osso e sul rischio di frattura da fragilità la letteratura appare ancora controversa. È stato recentemente pubblicato uno studio su 106.000 adulti seguiti per 20 anni che ha mostrato che bere tre o più bicchieri di latte al giorno sia associato ad un maggior rischio di fratture ossee e di mortalità rispetto a berne poco più di un bicchiere di latte al giorno (44).
Lo studio prospettico di coorte di Feskanich et al. (45) ha valutato l'assunzione di latte tra i 13 e i 18 anni di età dimostrando che è associata ad un aumentato rischio di frattura d'anca in età senile, che negli uomini era del 9% per ogni ulteriore bicchiere di latte al giorno. Tale associazione risultava maggiore negli uomini con bassi livelli al baseline di Ca e vitamina D. In realtà se si correggono i risultati per l'altezza si evidenzia che il rischio di frattura era più elevato nei soggetti più alti e che avevano avuto un'elevata assunzione di latte e proteine durante l'età adolescenziale. Il maggior rischio di frattura era presumibilmente collegato alla maggiore altezza, per la migliore alimentazione durante la crescita, raggiunta in età adulta con una conseguente maggiore lunghezza del collo femorale, noto fattore di rischio di frattura d'anca.
Per contro, nello studio Framingham (soggetti >68 anni) l'assunzione di più di un bicchiere di latte al giorno era associata ad una riduzione del rischio di frattura del 40% rispetto al poco o nessun consumo di latte, dato però non confermato con l'introduzione di prodotti caseari (34).
Sono state formulate diverse ipotesi per spiegare i possibili effetti nocivi del latte sull'osso. Nello studio di Michaelsson, l'assunzione di latte è stata associata positivamente ai livelli urinari di 8-iso-PGF2, marcatore di stress ossidativo, e con i livelli sierici di interleuchina 6, marcatore di flogosi (44). Un altro studio dello stesso gruppo ha dimostrato un'associazione negativa tra i valori urinari di 8-iso-PGF2 e BMD (46).
Altro meccanismo ipotizzato è legato al galattosio. Come è noto la galattosemia, malattia genetica, si accompagna a turbe metaboliche e a bassa BMD. Poiché un bicchiere di latte fresco contiene circa 5 g di D-galattosio, un'eccessiva assunzione di latte potrebbe essere causa di un elevato livello di galattosemia, ma, a tutt'oggi, non vi è alcuna evidenza di effetti deleteri sull'osso umano, come in quella geneticamente determinata. I latticini fermentati come yogurt e formaggio stagionato, sembrano essere più sicuri del latte per quanto riguarda l'innalzamento della galattosemia, forse perché il D-Galattosio è quasi completamente metabolizzato dai batteri (44).
Altro meccanismo penalizzante per l'osso ipotizzato è legato al sovraccarico acido, conseguente al carico proteico del latte, che a sua volta causerebbe un aumento dell'escrezione urinaria di calcio. In realtà il calcio urinario aumenta realmente con l'assunzione di latte a causa dell'aumento dell'assorbimento intestinale del calcio dovuto alla presenza delle proteine del latte. D'altronde, i soggetti con allergia documentata al latte vaccino e una lunga storia di una dieta senza latte mostrano bassi valori del rapporto osteoprotererina/RANKL e un elevato livello di riassorbimento osseo (47).
Il legame tra apporto proteico ed introito di calcio è stato analizzato in diversi studi. Un'aumentata assunzione di proteine può aumentare i livelli di IGF 1, che è anabolizzante per il tessuto osseo. Attualmente, gli esperti concordano nell'affermare che le diete a moderato contenuto in proteine (1,0-1,5 g/kg/giorno) sono associate ad un normale metabolismo del calcio, mentre nelle diete ipoproteiche (<0,8 g/kg/giorno) l'assorbimento intestinale del calcio è ridotto, determinando così un aumento del PTH e della mobilitazione del calcio dall'osso (48, 49).
Un crescente numero di prove indica che le diete ad elevato contenuto in proteine animali sono associate ad una maggiore massa ossea ed a un minor numero di fratture da fragilità, soprattutto in presenza di un adeguato apporto alimentare di calcio (circa 1000 mg di calcio/giorno) (34, 49, 50).
Così, una dieta che fornisca un adeguato apporto alimentare di calcio associata a nu-

trienti alcalinizzanti, come frutta e verdura, e possibilmente insieme ad acque minerali alcaline, potrebbe creare un ambiente in cui una moderata assunzione di proteine animali favorisca la salute dell'osseo. Inoltre, l'assunzione di proteine più il calcio con vitamina D è in grado di ridurre il rischio fratturativo indipendentemente dalla densità ossea (51).

Molto spesso i prodotti lattiero-caseari sono evitati per il timore di aumentare il livello ematico di colesterolo. Tuttavia, una miscela di latte, formaggi stagionati e yogurt che fornisca 1 grammo di calcio, ha un contenuto di colesterolo pari a 90 mg, che è di molto inferiore al limite consentito. Gli eventuali effetti negativi del latte e dei prodotti lattiero-caseari sono attribuiti proprio al contenuto di acidi grassi saturi. Per questo motivo, il latte a basso contenuto di grassi, yogurt e formaggi stagionati sono consigliati. D'altronde, va ricordato che una dieta a basso contenuto di colesterolo senza prodotti lattiero-caseari aumenta il rischio di osteoporosi (52).

Gli studi che hanno valutato gli effetti dell'assunzione di alimenti ricchi di calcio (latte, formaggio e yogurt) sulla mortalità cardiovascolare hanno dimostrato una riduzione di tale mortalità con una riduzione dei rischi di infarto del miocardio e di ictus (35). Questi studi hanno anche dimostrato profili neutri o positivi per fattori quali l'aterosclerosi (53), la pressione sanguigna (54), la glicemia (55) ed il peso corporeo (56). Infine è da sottolineare che l'apporto dietetico di calcio non espone all'ipercalcemia transitoria che viene descritta invece nei pazienti che assumono gli integratori di calcio (57), ciò potrebbe giocare un ruolo significativo nell'aumentato rischio cardiovascolare osservato in questi pazienti (58).

Per quanto riguarda il rischio di nefrolitiasi, elevato nei pazienti che assumono gli integratori di calcio, esso è minimizzato nei pazienti che assumono il calcio attraverso le fonti dietetiche (59), perché il calcio alimentare si lega all'ossalato all'interno del tratto digestivo per formare un complesso poco assorbito, riducendo l'iperossaluria (responsabile della formazione della maggior parte dei calcoli renali).

SUPPLEMENTAZIONE DI CALCIO E SALUTE DELLE OSSA

Anche se l'assunzione di calcio alimentare è sufficiente per la maggior parte degli individui in molte popolazioni, esistono evidenze che gli approcci di supplementazione, in particolare se rivolti ai soggetti con provato insufficiente apporto nutrizionale di calcio, possono migliorarne la massa ossea e ridurne il rischio di frattura (14).

Gli integratori alimentari sono: "prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico" (Linee guida ministeriali sugli integratori alimentari) (60).

Il calcio si trova in molti integratori multivitaminici e multiminerali, in quantità variabile a seconda del prodotto. Sono inoltre in commercio integratori alimentari che contengono una sola sostanza, come il calcio o come la vitamina D. Molto comune, in Italia, è l'uso di preparati di associazione di calcio carbonato e colecalciferolo.

L'efficacia di una supplementazione di calcio isolata nella prevenzione delle fratture osteoporotiche rimane comunque controverso. Una meta-analisi che ha coinvolto 170.991 donne e 68.606 uomini ha evidenziato che l'assunzione di calcio isolata non si associa ad alcuna riduzione del rischio di frattura (61). Shea et al. (62) hanno valutato i risultati su 1.806 partecipanti e hanno evidenziato come, nonostante un aumento della BMD, l'integrazione del calcio da solo non ha ridotto il rischio di fratture non vertebrali. Allo stesso modo, lo studio RECORD ha valutato l'efficacia delle supplementazioni con calcio, con vitamina D, da soli o combinati, negli anziani per la prevenzione secondaria delle fratture da fragilità e ha concluso che nessuno di questi metodi era efficace nel ridurne il rischio (63). Un'altra recente meta-analisi ha evidenziato, inoltre, che gli integratori di calcio, pur riducendo il rischio complessivo di tutte le fratture in modo modesto ma statisticamente significativo (pari al 15%), non

inducono una riduzione significativa del rischio di fratture dell'estremo prossimale del femore e dell'avambraccio. Comunque, gli autori concludono che le evidenze sugli effetti positivi degli integratori di calcio sulla salute dell'osso sono deboli ed inconsistenti (64).
Anche l'associazione di calcio e vitamina D è stata oggetto di importanti meta-analisi che ne hanno evidenziato l'efficacia nella prevenzione delle fratture dell'estremo prossimale di femore (61, 65-66).
D'altro canto, Tang et al. hanno pubblicato una meta-analisi che ha incluso 29 RCT concludendo che è in grado di ridurre il rischio di fratture in pazienti di età pari o superiore a 50 anni (65).
L'aderenza al trattamento con integratori di calcio rappresenta un elemento fondamentale per l'efficacia di questa terapia. È stata osservata una riduzione del rischio di fratture da osteoporosi e miglioramenti nei parametri relativi alla densità ossea solo nelle donne anziane che consumavano più dell'80% degli integratori di calcio prescritti per cinque anni consecutivi (66).
Altro fattore che deve essere considerato nell'analisi dei risultati contrastanti degli studi sull'efficacia degli integratori di calcio è rappresentato dalle modifiche dell'assorbimento intestinale del prodotto per la riduzione dell'acidità gastrica per l'uso di inibitori di pompa protonica. Questi farmaci riducono notevolmente l'assorbimento, aumentando cosi il rischio di fratture da osteoporosi (67).
È da ricordare inoltre che le monosupplementazioni di calcio più utilizzate, come quelle di calcio carbonato e di citrato di calcio, potrebbero diminuire l'assorbimento intestinale del fosforo, contribuendo così alla demineralizzazione dell'osso secondaria all'alterazione del rapporto calcio/fosforo (68).
Il carbonato di calcio è molto economico ed è assorbito meglio se assunto durante i pasti. Il citrato di calcio, integratore più costoso, viene assorbito bene anche a stomaco vuoto. Inoltre, i pazienti con bassi livelli di acidi gastrici (disturbo diffuso tra gli over 50) assorbono meglio il citrato di calcio rispetto al carbonato di calcio. Tra le altre forme di calcio presenti negli integratori e negli alimenti fortificati ricordiamo il gluconato di calcio, il lattato di calcio ed il fosfato di calcio.
L'assorbimento di calcio è massimo in caso di uso di preparati che contengano quantità non superiori a 500 mg per dose, quindi in caso di assunzione di un integratore che contenga 1.000 mg di calcio al giorno lo si dovrà dividere in almeno in due dosi.
Recentemente, la Preventive Services Task Force degli Stati Uniti (USPSTF) ha dichiarato che non esistono prove sufficienti a dimostrare che il calcio e la vitamina D siano in grado di ridurre il rischio di frattura da fragilità ossea sia nelle donne in pre-menopausa che negli uomini in assenza di storia di frattura. Infatti, l'USPSTF non raccomanda l'integrazione giornaliera di calcio per la prevenzione primaria delle fratture da fragilità (69). È da sottolineare, comunque, che l'assunzione di alimenti ricchi di calcio non è sufficiente per soddisfare la quota dietetica raccomandata (RDA) per la maggior parte della popolazione. Heaney et al. hanno riesaminato sei grandi studi e hanno scoperto che le assunzioni alimentari di calcio nell'85% dei partecipanti erano inferiori all'RDA (70).
È da ricordare infine che la carenza di vitamina D riduce l'assorbimento intestinale del calcio (71). Pertanto, una condizione di ipovitaminosi D può accentuare gli effetti negativi di un inadeguato apporto di calcio (72). Infatti, gli studi clinici che hanno analizzato gli effetti della supplementazione combinata di calcio e vitamina D hanno dimostrato che tale associazione preserva la BMD, riduce il PTH sierico e i marcatori del riassorbimento osseo (73), riducendo infine il rischio di fratture (65, 74).
Comunque, l'integrazione del calcio e della vitamina D non dovrebbe essere generalizzata ma indicata solo negli individui con bassi livelli e considerati a rischio di frattura. Studi che hanno valutato l'efficacia del trattamento indiscriminato con calcio e vitamina D non hanno osservato benefici per quanto riguarda il rischio di fratture in quanto gli individui inclusi in questi studi presentavano un rischio molto basso di frattura e quindi non hanno beneficiato

dell'integrazione (75). Verbrugge et al. sostengono che la supplementazione di calcio e vitamina D sia indicata solo per i pazienti con documentato rischio di fratture, come i pazienti anziani, istituzionalizzati, in terapia per osteoporosi e in terapia cronica con glucocorticoidi. Anche le supplementazioni eccessive al di sopra dell'RDA dovrebbero essere evitate in quanto aumentano il rischio di effetti negativi e non conferiscono alcun ulteriore vantaggio (76).

La supplementazione di calcio con o senza vitamina D è stata associata ad un aumento del rischio di calcoli renali e di sintomi gastrointestinali. La review di Bjelakovic suggerisce che la supplementazione di calcio è associata ad un aumento del rischio di calcolosi renale del 17% (77).

Il rischio di nefrolitiasi è noto per essere elevato nei pazienti che assumono gli integratori di calcio. Anche un basso apporto alimentare di calcio aumenta il rischio di nefrolitiasi perché facilita l'assorbimento intestinale di ossalato e ne aumenta di conseguenza la clearance renale (78). Inoltre un bilancio calcico negativo porta all'ipersecrezione di PTH, che aumenta il calcio urinario stimolando il riassorbimento osseo e può quindi essere un fattore aggiuntivo che innesca nefrolitiasi in questi pazienti (79). I problemi gastrointestinali legati all'assunzione di integratori di calcio includono stitichezza, crampi addominali, senso di gonfiore intestinale ma anche sintomi di interessamento gastro-duodenale. Nel complesso il rischio di effetti collaterali gastro-intestinali è aumentato del 43% (il 10% dei pazienti trattati con placebo rispetto al 14,1% dei pazienti che ricevono supplementi di calcio) (80).

Nella popolazione ed anche nell'ambiente medico esiste una crescente preoccupazione per i possibili effetti cardiovascolari della supplementazione calcica, quali incremento del rischio di infarto miocardico, di ictus o comunque di mortalità da causa cardiovascolare.

In realtà alcuni studi osservazionali mostrano un'associazione positiva tra supplementazione calcica e riduzione della mortalità cardiovascolare, come nello studio di Bostick, che analizzando oltre 30.000 donne in post-menopausa, ha dimostrato che l'assunzione di elevate quantità di calcio sia alimentare che come supplemento è associata ad un minor rischio di mortalità cardio-vascolare. Tale riduzione sarebbe legata ad un miglioramento del profilo glico-lipidico e ad una riduzione della pressione sanguigna (81).

Lo studio di Bolland, invece, seppure originariamente disegnato per analizzare gli effetti del calcio su massa ossea e rischio di frattura, ha mostrato che la supplementazione di calcio è associata ad una maggiore incidenza di eventi cardio-vascolari (80). Anche un'analisi post-hoc dei dati del WHI (Women Health Initiative) ha mostrato un aumento del numero di eventi cardiovascolari nelle donne che avevano ricevuto l'integrazione di calcio (82). Di contro, Prentice et al. hanno mostrato che l'uso di integratori contenenti 1.000 mg di calcio e 400 unità internazionali di vitamine D non era associato ad un aumento del rischio di malattie cardiovascolari a 7 anni di follow-up (83). Anche una successiva meta-analisi di RCT pubblicata su JBMR non è riuscita a individuare alcun aumento significativo del rischio di malattie cardiovascolari quali infarto miocardico, angina pectoris o sindrome coronarica acuta con la somministrazione cronica di integratori di calcio (84).

Di contro, uno studio di Anderson et al. ha mostrato che a 10 anni di follow-up l'uso di supplementi di calcio è associato ad un aumentato rischio di calcificazione aortica (RR 1,22) (85).

Di certo gli effetti della supplementazione di calcio sul rischio di malattia cardiovascolare devono essere ancora adeguatamente indagati ed in particolare va chiarito se tale problema sussista solo in caso di uso di supplementi in individui normalmente alimentati con un giusto apporto di calcio nutrizionale.

Gli studi osservazionali o RCT dovrebbero prendere in considerazione l'assunzione di calcio dietetico quando si analizzano i profili di rischio-beneficio della supplementazione di calcio.

È presumibile che per gli individui che vivono in paesi o regioni a basso consumo di

calcio, un adeguato regime di integrazione potrebbe essere utile in termini di prevenzione delle fratture e riduzione della mortalità complessiva. È da considerare, infine, che l'efficacia della supplementazione dipende anche dalla compliance dei pazienti, che viene descritta bassa tra chi utilizza gli integratori di calcio (83).

CONCLUSIONI

Molti studi hanno dimostrato l'efficacia degli integratori di calcio da soli o in combinazione con la supplementazione vitaminica D nello sviluppo e mantenimento della massa ossea e nella riduzione del rischio di fratture da osteoporosi. Tuttavia, l'assunzione di alimenti ricchi di calcio deve essere prioritaria perché, pur avendo gli stessi vantaggi degli integratori in termini di salute ossea, è in grado di fornire altre sostanze nutrienti importanti, quali le proteine, riducendo al minimo il rischio di effetti collaterali (nefrolitiasi ed intolleranza gastrointestinale) e la bassa aderenza al trattamento farmacologico. Così, l'integrazione dovrebbe essere limitata solo alle persone che non sono in grado di raggiungere l'apporto nutrizionale giornaliero raccomandato e che potrebbero beneficiare di tale trattamento, come quelle in terapia con farmaci anti-osteoporotici, evitando l'integrazione eccessiva e rispettando i requisiti quotidiani raccomandati per età.

RIASSUNTO

Il calcio è un elemento chimico fondamentale nel corpo umano, sia come componente principale dello scheletro sia in forma ionica con funzioni fisiologiche necessarie per la sopravvivenza. Esso è tra i nutrienti meglio studiati, con provati effetti sulla densità ossea sia durante l'accrescimento che nell'anziano. Tuttavia, l'apporto giornaliero di calcio è in genere inferiore alle quantità raccomandate dalle linee guida nazionali e internazionali. Secondo le evidenze disponibili, l'intake alimentare di calcio dovrebbe essere preferito rispetto all'assunzione degli integratori sia perché ha gli stessi vantaggi, in quanto gli alimenti ricchi di calcio forniscono anche altri nutrienti fondamentali, come le proteine, sia perché ha meno effetti collaterali comuni, quali nefrolitiasi e intolleranza gastrointestinale. La supplementazione, quindi, dovrebbe essere limitata solo ai pazienti che non sono in grado di soddisfare il fabbisogno raccomandato.

Parole chiave: calcio, nutrizione, supplementazione, eventi avversi.
Keywords: *calcium, nutrition, supplementation, side effects.*

BIBLIOGRAFIA

1. Case RM, Eisner D, Gurney A, Jones O, Muallem S, Verkhratsky A. Evolution of calcium homeostasis: from birth of the first cell to an omnipresent signalling system. Cell Calcium. 2007; 42: 345-50.
2. Berridge MJ, Bootman MD, Lipp P. Calcium: a life and death signal. Nature. 1998; 395: 645-8.
3. Currey JD. The design of mineralised hard tissues for their mechanical functions. J Exp Biol. 1999; 202: 3285-94.
4. Wagner DO, Aspenberg P. Where did bone come from? Acta Orthop Belg. 2011; 82: 393-8.
5. Lowenstam HA, Weiner S. On Biomineralization. New York: Oxford Univ. Press, 1989.
6. Witten PE, Huysseune A. A comparative view on mechanisms and functions of skeletal remodeling in teleost fish, with special emphasis on osteoclasts and their function. Biol Rev Camb Philos Soc. 2009; 84: 315-46.
7. Flik G, Verbost PM. Calcium transport in fish gills and intestine. J Exp Biol. 1993; 184: 17-29.
8. Doherty AH, Ghalambor CK, Donahue SW. Evolutionary physiology of bone: bone metabolism in changing environments. Physiology (Bethesda). 2015; 30: 17-29.
9. Herberger AL, Loretz CA. Vertebrate extracellular calcium-sensing receptor evolution: selection in relation to life history and habitat. Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics. 2013; 8: 86-94.
10. Stransky, L.Rysava. Nutrition as Prevention and treatment of Osteoporosis. Physiol Res. 2009; 58 (Suppl. 1): S7-S11.
11. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos. 2017; 12: 43.
12. Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. ISBN

978-92-893-2670-4 http://dx.doi.org/10.6027/Nord2014-002.
13. National Osteoporosis Foundation 2008. Clinicians guide to prevention and treatment of osteoporosis [online]. Accessed on March 10, 2008. URL: http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf
14. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013; 24: 23-57. Epub 2012 Oct 19.
15. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. Reumatismo. 2016; 68: 1-39.
16. Adami S, Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, Rossini M. Relationship between serum parathyroid hormone, vitamin D sufficiency, age, and calcium intake. Bone. 2008; 42: 267-70.
17. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis - a clinical update. J Intern Med. 2006; 259: 539-52.
18. Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. J Am Coll Nutr. 2000; 19 (Suppl. 2): 83S-99S.
19. Kalkwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. Am J Clin Nutr. 2003; 77: 257-65.
20. Matković V, Kostial K, Simonović I, Buzina R, Brodarec A, Nordin BE. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. Am J Clin Nutr. 1979; 32: 540-9.
21. Matkovic V, Goel PK, Badenhop-Stevens NE, Landoll JD, Li B, Ilich JZ, et al. Calcium supplementation and bone mineral density in females from childhood to young adulthood: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2005; 81: 175-88.
22. Gaffney-Stomberg E, Lutz LJ, Rood JC, Cable SJ, Pasiakos SM, Young AJ, McClung JP. Calcium and vitamin D supplementation maintains parathyroid hormone and improves bone density during initial military training: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. Bone. 2014; 68: 46-56.
23. Price CT, Langford JR, Liporace FA. Essential Nutrients for Bone Health and a Review of their Availability in the Average North American Diet. Open Orthop J. 2012; 6: 143-9.
24. Fardellone P, Cotté FE, Roux C, Lespessailles E, Mercier F, Gaudin AF. Calcium intake and the risk of osteoporosis and fractures in French women. Joint Bone Spine. 2010; 77: 154-8.
25. McCormick, F. Cows, milk and religion: the use of dairy produce in early societies. Anthropozoologica. 2012: 47, 101-3.
26. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Packard PT, Lappe JM, Recker RR. Nutritional correlates of low calcium intake. Clin Appl Nutr. 1992; 2: 39-44.
27. Benetou V, Orfanos P, Pettersson-Kymmer U, Bergström U, Svensson O, Johansson I, et al. Mediterranean diet and incidence of hip fractures in a European cohort. Osteoporos Int. 2013; 24: 1587-98.
28. Zeng FF, Xue WQ, Cao WT, Wu BH, Xie HL, Fan F, et al. Diet-quality scores and risk of hip fractures in elderly urban Chinese in Guangdong, China: a case-control study. Osteoporos Int. 2014; 25: 2131-41.
29. Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. Crit Rev Clin Lab Sci. 2010; 47: 181-95.
30. Talbot JR, Guardo P, Seccia S, Gear L, Lubary DR, Saad G, et al. Calcium bioavailability and parathyroid hormone acute changes after oral intake of dairy and nondairy products in healthy volunteers. Osteoporos Int. 1999; 10: 137-142.
31. Gueguen L, Pointillart A. The bioavailability of dietary calcium. J Am Coll Nutr. 2000; 19 (Supp. 2): 119S-136S.
32. Zhang ZQ, Ma XM, Huang ZW, Yang XG, Chen YM, Su YX. Effects of milk salt supplementation on bone mineral gain in pubertal Chinese adolescents: a 2-year randomized, double-blind, controlled, dose-response trial. Bone. 2014; 65: 69-76.
33. Kim KM, Choi SH, Lim S, Moon JH, Kim JH, Kim SW, et al. Interactions between dietary calcium intake and bone mineral density or bone geometry in a low calcium intake population (KNHANES IV 2008-2010). J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 2409-17.
34. Sahni S, Mangano KM, Tucker KT, Kiel DP, Casey VA, Hannan MT. Protective association of milk intake on the risk of hip fracture: results from the Framingham Original Cohort. J Bone Miner Res. 2014; 29: 1756-62.
35. Khan B, Nowson CA, Daly RM, English DR, Hodge AM, Giles GG, et al. Higher dietary calcium intakes are associated with reduced risks of fractures, cardiovascular events, and mortality: a prospective cohort study of older men and women. J Bone Miner Res. 2015; 30: 1758-66.
36. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, et al. Milk intake and risk of hip fracture in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies. J Bone Miner Res. 2011; 26: 833-9.
37. Carrera-Bastos P, Fontes-Villaba M, O'Keefe JH, et al. The western diet and lifestyle and diseases of civilization. Res Rep Clin Cardio. 2011; 2011: 15-35.

38. Winer S, Astsaturov I, Cheung RK, et al. T cells of multiple sclerosis patients target a common environmental peptide that causes encephalitis in mice. J Immunol. 2001; 166: 4751-6.
39. Segall JJ. Plausibility of dietary lactose as a coronary risk factor. J Nutr Enviro Med. 2002; 12: 217-29.
40. Cordain L, Toohey L, Smith MJ, et al. Modulation of immune function by dietary lectins in rheumatoid arthritis. Br J Nutr. 2000; 83: 207-17.
41. Disilvestro RA, Crawford B, Zhang W, et al. Effects of micronutrient supplementation plus resistance exercise training on bone metabolism markers in young adult woman. J Nutr Enviro Med. 2007; 16: 16-25.
42. Sandler RB, Slemenda CW, LaPorte RE, et al. Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence. Am J Clin Nutr. 1985; 42: 270-4.
43. Melnik BC, John SM, Carrera-Bastos P, et al. The impact of cow's milk-mediated mTORC1-signaling in the initiation and progression of prostate cancer. Nutr Metab. 2012; 9: 74.
44. Michaëlsson K, Wolk A, Langenskiöld S, Basu S, Warensjö Lemming E, Melhus H, Byberg L. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. BMJ. 2014; 349: g6015.
45. Feskanich D, Bischoff-Ferrari HA, Frazier AL, Willett WC. Milk consumption during teenage years and risk of hip fractures in older adults. JAMA Pediatr. 2014; 168: 54-60.
46. Basu S, Michaëlsson K, Olofsson H, et al. Association between oxidative stress and bone mineral density. Biochem Biophys Res Commun. 2001; 288: 275-9.
47. Ambroszkiewicz J, Rowicka G, Chelchowska M, et al. Biochemical mark- ers of bone metabolism in children with cow's milk allergy. Arch Med Sci. 2014; 6: 1135-41.
48. Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Dietary protein, calcium metabolism, and skeletal homeostasis revisited. Am J Clin Nutr. 2003; 78 (Suppl. 3): 584S-92S.
49. Heaney RP, Layman DK. Amount and type of protein influences bone health. Am J Clin Nutr. 2008; 87: 1567S-70S.
50. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, et al. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. J Bone Miner Res. 2000; 15: 2504-12.
51. Rabenda V, Bruyere O, Reginster JY. Relationship between bone mineral density changes and risk of fractures among patients receiving calcium with or without vitamin D supplementation:a meta-regression. Osteoporos Int. 2011; 22: 893-901.
52. Varenna M, Binelli L, Zucchi F, Ghiringhelli D, Sinigaglia L. Unbalanced diet to lower serum cholesterol level is a risk factor for postmenopausal osteoporosis and distal forearm fracture. Osteoporos Int. 2001; 12: 296-301.
53. Ivey KL, Lewis JR, Hodgson JM, Zhu K, Dhaliwal SS, Thompson PL, et al. Association between yogurt, milk, and cheese consumption and common carotid artery intima-media thickness and cardiovascular disease risk factors in elderly women. Am J Clin Nutr. 2011; 94: 234-9.
54. Wang L, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Sesso HD. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. Hypertension. 2008; 51: 1073-9.
55. Dong JY, Qin LQ. Dietary calcium intake and risk of type 2 diabetes: possible confounding by magnesium. Eur J Clin Nutr. 2012; 66: 408-10.
56. Shahar DR, Schwarzfuchs D, Fraser D, Vardi H, Thiery J, Fiedler GM, et al. Dairy calcium intake, serum vitamin D, and successful weight loss. Am J Clin Nutr. 2010; 92: 1017-22.
57. Deroisy R, Zartarian M, Meurmans L, Nelissenne N, Micheletti MC, Albert A, et al. Acute changes in serum calcium and parathyroid hormone circulate levels induced by the oral intake of five currently available calcium salts in healthy male volunteers. Clin Rheumatol. 1997; 16: 249-53
58. Reid IR, Bolland MJ, Avenell A, Grey A. Cardiovascular effects of calcium supplementation. Osteoporos Int. 2011; 22: 1649-58.
59. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. Ann Intern Med. 1997; 126: 497-504.
60. Linee guida ministeriali sugli integratori alimentari. Direttiva 2002/46/CE, attuata con il decreto legislativo 21 maggio 2004, n. 169.
61. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2007; 86: 1780-90.
62. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk, Robinson V, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev. 2002; 23: 552-9.
63. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, 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.

64. Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. BMJ. 2015; 351: h4580.
65. Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet. 2007; 370: 657-66.
66. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. Arch Intern Med. 2006;166: 869-75.
67. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. BMJ. 2012; 344: e372.
68. Heaney RP, Nordin BE. Calcium effects on phosphorus absorption: implications for the prevention and co-therapy of osteoporosis. J Am Coll Nutr. 2002; 21: 239-44.
69. Moyer VA. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2013; 158: 691-6.
70. Heaney RP, Magowan S, Zhou X, et al. Prevalence of low calcium intake in postmenopausal osteoporotic women: the need forsupplementation. J Bone Miner Res. 2005; 20 (Suppl. 1): S378.
71. Boonen S, Lips P, Boullon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 1415-23.
72. Sanders KM, Nowson CA, Kotowicz MA, Briffa K, Devine A, Reid IR. Working group: Australian and New Zealand Bone and Mineral Society and Osteoporosis Australia. Calcium and bone health: position statment for the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Osteoporosis Australia and the Endocrine Society of Australia. Med J Aust. 2009; 190: 316-20.
73. Zhu K, Devine A, Dick IM, Wilson SG, Prince RL. Effects of calcium and vitamin D supplementation on hip bone mineral density and calcium-related analytes in elderly ambulatory Australian women: a five-year randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 743-9
74. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Inter Med. 2011; 155: 827-38.
75. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med. 2006; 354: 669-83.
76. Verbrugge FH, Gielen E, Milisen K, Boonen S. Who should receive calcium and vitamin supplementation? Age Ageing. 2012; 41: 576-80.
77. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 1: CD007470.
78. Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stones disease-advances in pathogenesis and clinical management. Lancet. 2001; 358: 651-6.
79. Heilberg IP, Goldfarb DS. Optimal nutrition for kidney stone disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2013; 20: 165-74.
80. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ. 2010; 341: c3691.
81. Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, Meyer KA, Sellers TA, Folsom AR. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. Am J Epidemiol. 1999; 149: 151-61.
82. Donneyong MM, Hornung CA, Taylor KC, Baumgartner RN, Myers JA, Eaton CB, et al. Risk of heart failure among postmenopausal women: a secondary analysis of the randomized trial of vitamin D plus calcium of the women's health initiative. Circ Heart Fail. 2015; 8: 49-56.
83. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. Osteoporos Int. 2013; 24: 567-80.
84. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, Chen JS, Simpson JM, Lappe JM, Mosekilde L, et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. J Bone Miner Res. 2015; 30: 165-75.
85. Anderson JJ, Kruszka B, Delaney JA, He K, Burke GL, Alonso A, et al. Calcium Intake From Diet and Supplements and the Risk of Coronary Artery Calcification and its Progression Among Older Adults: 10-Year Follow-up of the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). J Am Heart Assoc. 2016; 5: pii: e003815.

Reumatismo, 2017; 69 (S1): 14-26

Dieta ed osteoporosi

Osteoporosis and diet

D. Merlotti[1,2], S. Migliaccio[3], V. Braga[4]

[1]Divisione di Genetica e Biologia Cellulare, Ospedale San Raffaele Milano (Resp. Dott. Simone Cenci);
[2]Dipartimento di Scienze Medico Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena
(Direttore Prof Ranuccio Nuti) Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena;
[3]Dipartimento di Scienze motorie, Umane e delle Salute, Sezione di Scienze della Salute,
Unità di Endocrinologia, Università Foro Italico di Roma;
[4]Centro Osteoporosi, Azienda ULSS 9, Verona

SUMMARY

A balanced diet plays a key role in maintaining the well-being of the individual, preventing chronic metabolic diseases, and optimizing the individual's genetic heritage. It involves the presence of all macro- and micronutrients distributed in a balanced manner in the various daily meals. Moreover, also calcium and vitamin D are recommended in the diet to maintain bone health. Numerous studies have also confirmed the protective role of the Mediterranean Diet (DiMe) on the skeleton, characterizing the mechanisms through which this effect is taking place and confirming that a specific dietary approach such as DiMe can represent a modifiable environmental factor for the prevention of osteoporosis.

Some research suggests that vegetarian diet, and especially vegan diet, is associated with reduced bone mineral density (BMD), but this does not seem to be clinically meaningful. If the calcium intake is adequate, the vegan diet is not associated with a greater risk of fracture. Dietary factors in vegetarian subjects that support the development and maintenance of proper skeletal homeostasis include calcium, vitamin D, potassium and soy isoflavonoids. Other factors in the vegetarian diet such as oxalic acid and phytic acid may potentially interfere with calcium absorption and excretion, with a negative effect on BMD.

Even a vitamin B12 deficiency, which is often observed in vegetarian subjects, can negatively affect BMD. To this end, the use of fortified foods is often helpful in meeting dietary recommendations and achieving the correct dietary intake of various nutrients, particularly calcium and vitamin D.

Reumatismo, 2017; 69 (S1): 14-26

IL RUOLO DEL CALCIO E DELLA VITAMINA D NELLA DIETA

Il metabolismo del calcio

Una dieta equilibrata fornisce all'organismo tutti i macro- e micro-nutrienti fondamentali per il benessere dell'organismo e nello specifico del tessuto scheletrico. Lo ione calcio è tra i micronutrienti fondamentali per il mantenimento di una fisiologica omeostasi dello scheletro. La maggior parte del calcio dell'organismo è contenuto all'interno delle ossa. Il pool calcico dell'organismo è suddiviso in una quota ionizzata, metabolicamente attiva ed una quota legata alle proteine, in prevalenza l'albumina o ai sali, mentre la calcemia richiesta negli esami ematochimici di routine risulta esserne solo una minima parte. I livelli di calcio ionizzato sono regolati dalla secrezione di paratormone (PTH) e sono estremamente stabili. L'azione del PTH ha l'obiettivo di aumentare i livelli sierici di calcio con azioni combinate a livello del tessuto osseo e renale. Il calcio ionizzato e quello legato ad anioni costituiscono assieme la frazione ultrafiltrabile del calcio plasmatico, che rappresenta la frazione filtrata dai glomeruli. La frazione legata alle proteine può variare anche considerevolmente in relazione ai valori di pH ed alla concentrazione plasmatica di bicarbonati e delle proteine. L'acidosi diminuisce il legame con le proteine, mentre in presenza di alcalosi aumenta il calcio legato alle proteine ed anioni. La "correzione" del calcio plasmatico può essere fatta tenendo

Indirizzo per la corrispondenza:
Daniela Merlotti
E-mail: merlotti4@unisi.it

conto della sola albuminemia, proprio in relazione alla grande prevalenza di questa proteina, e considerando che 1 grammo di albumina lega 0,8 mg di calcio. In condizioni normali il bilancio calcico è sempre in equilibrio: le perdite obbligatorie renali, polmonari e della cute sono compensate da un equivalente flusso positivo di calcio intestinale. In condizioni di "steady-state" la calciuria delle 24 ore rappresenta circa il 98% del calcio alimentare assorbito nell'intestino. Il rimanente 2% è rappresentato dal calcio eliminato attraverso altre secrezioni, prevalentemente con il sudore. L'assorbimento intestinale del calcio avviene con meccanismi sia di tipo attivo che di tipo passivo. Per normali o bassi apporti alimentari di calcio, l'assorbimento avviene quasi esclusivamente nel digiuno. Le concentrazioni dello ione a livello dell'ileo non sono mai tali da superare il gradiente di concentrazione. Con una dieta normale contenente almeno un grammo di calcio suddiviso nei tre pasti, si presume che tutto il calcio necessario venga assorbito in maniera attiva a livello del digiuno e difficilmente la concentrazione di calcio a livello dell'ileo sarà sufficientemente elevata da garantire un flusso per gradiente di concentrazione. Con l'introduzione invece di grandi concentrazioni di calcio alimentare o sotto forma di supplementi, elevate quantità di calcio arrivano all'ileo dove vengono assorbite per gradiente di concentrazione. Possono derivarne quindi effetti farmacologici (soppressione del PTH e del turnover osseo), ma soprattutto effetti collaterali quali ipercalcemia, ipercalciuria e calcolosi renale. I meccanismi di assorbimento intestinale di calcio contribuiscono a spiegare l'apparente paradosso di una riduzione del rischio di calcolosi renale con l'aumentare dell'apporto di calcio con la dieta. Il calcio alimentare giunge a livello del digiuno-ileo quasi sempre in concentrazioni contenute per cui l'assorbimento avviene solo per trasporto attivo, in proporzione ai livelli di 1,25(OH)2D e quindi al fabbisogno individuale. Ogni aumento dell'apporto di calcio con la dieta, fa aumentare il calcio che giunge nell'ileo-colon senza peraltro quasi mai superare le concentrazioni associate ad una diffusione passiva dello ione. Il calcio che giunge all'ileo-colon blocca l'assorbimento di ossalati che sono causa importante di formazione di calcoli renali. Dunque ne deriva che l'assorbimento intestinale di ossalati è in relazione inversa con l'apporto dietetico di calcio, senza alcuna alterazione della sua escrezione renale. Dall'altro lato grandi quantità di calcio assunte con i supplementi di calcio possono essere assorbite per gradiente di concentrazione e produrre ipercalcemia, ipercalciuria e calcolosi renale. Infatti le elevate concentrazioni di calcio se da un lato bloccano l'assorbimento di ossalati, dall'altro tuttavia determinano ipercalciuria con la perdita in parte dell'effetto protettivo derivante dalla riduzione dell'ossaluria (1). La maggior parte del calcio viene eliminata attraverso le feci. Il calcio può essere inoltre escreto per via urinaria in quantità che sono dipendenti da alcuni fattori ormonali. Il rene svolge un ruolo cruciale nel mantenimento dell'omeostasi calcica. Infatti una riduzione del riassorbimento tubulare soltanto dell'1% può far aumentare la calciuria fino al 50%.

Fabbisogno di calcio e relazione con vitamina D e paratormone

Il fabbisogno di calcio alimentare varia ampiamente con l'età. È molto elevato in soggetti in accrescimento specie in relazione al peso corporeo; aumenta in particolare in gravidanza e durante l'allattamento. Il fabbisogno di calcio può aumentare frequentemente negli anziani per la comparsa di sfumati malassorbimenti. Nelle attuali diete vegetariane e vegane, l'apporto di calcio è molto spesso inferiore a quello raccomandabile e nel 20-30% dei casi è del tutto inadeguato, sia negli uomini che nelle donne, sia nei soggetti anziani che in quelli giovani e nelle donne in età premenopausale (2). Dunque l'apporto di calcio diminuisce con l'età mentre il suo fabbisogno tende ad aumentare. La vitamina D è strettamente legata con il fabbisogno di calcio e con il suo introito giornaliero. Infatti studi scientifici hanno evidenziato che la somministrazione di vitamina D in presenza di un basso introito di calcio, non risulta analogamente efficace (3). La

vitamina D è fortemente lipofila, per cui sia la quota di origine alimentare sia quella derivante dalla sintesi cutanea rimangono in circolo molto poco. La vitamina D circolante viene subito depositata soprattutto nel tessuto adiposo, dove la capacità di deposito è elevatissima. Questo rende ragione della possibilità di somministrare la vitamina D anche in boli in grado di coprire il fabbisogno persino di molti mesi. La vitamina D che passa attraverso il fegato viene immediatamente idrossilata in posizione 25 e diventa 25OHvitamina D. Questo processo non richiede "energia", anzi la fornisce e quindi non risulta compromesso in caso di insufficienza epatica. La 25OHvitamina D è in realtà il più importante metabolita circolante, si deposita nel fegato e nei muscoli in quantità tali da garantire il fabbisogno per non più di 10 giorni. La 25OHvitamina D può essere poi attivata a 1,25(OH)2vitamina D o degradata a livello renale in 24,25(OH)2vitamina D. Questo processo di idrossilazione alternativo è rigidamente controllato dai livelli di PTH, calcemia e fosforemia. Questi metaboliti di-idrossilati hanno un'emivita plasmatica brevissima e non esiste possibilità di stoccaggio. La sintesi di calcitriolo (1,25(OH)2vitamina D) avviene nel rene e ciò spiega la comparsa di osteomalacia in presenza di insufficienza renale. Un deficit di produzione di calcitriolo si verifica tuttavia solo in caso di insufficienza renale medio-grave. Per questa ragione per la prevenzione della carenza vitaminica D l'utilizzo di metaboliti idrossilati è giustificato solo quando i livelli di creatinina sierica sono superiori a 1,6-2 mg/dl. In tutti gli altri casi l'uso dei metaboliti idrossilati è irrazionale e potenzialmente rischioso. Un apporto moderatamente insufficiente di calcio può essere compensato con un riassetto dell'omeostasi controllata dal PTH anche tramite la via di attivazione della vitamina D. L'aumento della quota di calcio assorbito attivamente avviene grazie all'1,25(OH)2vitamina D. Nei soggetti giovani e sani l'organismo possiede un'ampia possibilità di adattamento all'apporto di calcio (sino a 400 mg/die). Ciò avviene attraverso più elevati livelli di calcitriolo (1,25(OH)2vitamina D) ed una maggior efficienza dell'assorbimento di calcio dall'intestino. Nei soggetti anziani tuttavia questa capacità di adattamento per gli apporti più bassi di calcio risulta fortemente ridotta, per cui l'apporto minimo consigliato di calcio può salire anche fino a 1.200-1.500 mg/die. Nelle forme più severe di deficit alimentare di calcio, malgrado la normale replezione vitaminica D, possono comportare un iperparatiroidismo secondario più spiccato per cui i livelli calcemici sono mantenuti normali a spese del bilancio minerale osseo. Introiti alimentari ancora più bassi di calcio, specie se in presenza di deficit di vitamina D, potrebbero associarsi ad ipocalcemia ed ipofosforemia con comparsa di franca osteomalacia.

Effetti della vitamina D

L'ipovitaminosi D provoca alterazioni della mineralizzazione dell'osso in funzione della severità del deficit e della sua durata, nonché in funzione dell'apporto di calcio. È noto che la carenza di vitamina D soprattutto se protratta nel tempo può produrre miopatia prossimale e sarcopenia, con aumento del rischio di cadute (4). È verosimile che la vitamina D eserciti azioni fisiologiche anche in altri organi ed apparati oltre a quelli svolti sul metabolismo del calcio, come dimostrato dalla presenza di recettori per il calcitriolo in differenti organi, in particolare a livello di prostata, colon, mammella, e in diversi tipi cellulari, dove è stata documentata l'espressione della attività 1-idrossilasica renale, necessaria per innalzare i livelli di 1,25(OH)2vitamina D. Le azioni della vitamina D infatti sono imputabili al calcitriolo, il suo metabolita attivo. A livello del tessuto muscolare, l'1,25(OH)2vitamina D è in grado di attivare i meccanismi di trasporto del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico, che sono fondamentali per la contrazione muscolare (5). Gli effetti del calcitriolo osservati in vivo a livello osseo, si limitano alla sola attivazione della differenziazione e dell'attività osteoclastica attraverso la stimolazione del RANKL. Altri effetti cosiddetti anabolici sono stati evidenziati esclusivamente in vitro e con-

sistono nell'aumentare l'espressione della fosfatasi alcalina e di alcune citochine negli osteoblasti.
Il calcitriolo viene sintetizzato anche dai macrofagi attivati. Un esubero di queste cellule può dare origine a livelli elevati di calcitriolo e quindi ad ipercalcemia come nella sarcoidosi. Si ritiene che nel sistema immunitario il calcitriolo prodotto dai macrofagi serva a modulare la proliferazione linfocitaria promossa invece dall'Interleuchina 2 (IL2). La proliferazione linfocitaria che fa seguito alla presentazione di un antigene da parte di una "antigen-presenting cell" si associa ad una iperproduzione di gamma-interferone. Quest'ultimo promuove la formazione di macrofagi multicellulari attivati in grado di produrre localmente il calcitriolo che a sua volta blocca la proliferazione linfocitaria, con un meccanismo omeostatico locale (6). L'ipotesi è che la produzione locale di calcitriolo sia implicata nella regolazione della crescita cellulare, inclusa quella tumorale.

Ipovitaminosi D e fabbisogno di vitamina D

Le concentrazioni sieriche di 25-OHvitamina D (25OHD) esprimono in maniera adeguata i livelli dei depositi della vitamina. Negli ultimi venti anni si sono modificati i livelli minimi adeguati per garantire un assorbimento intestinale ottimale di calcio ed evitare gli effetti negativi sul tessuto osseo secondari all'iperparatiroidismo secondario. Se nei primi studi i livelli di 25-OHvitamina D inferiori a 10 ng/ml si associavano ad una spiccata elevazione del PTH ed erano ritenuti sub-normali, in seguito indagini più recenti hanno riportato un aumento significativo del PTH anche per valori di 25OHD< 38 ng/ml in funzione soprattutto del metodo statistico impiegato (7, 8). Queste soglie potrebbero venire ulteriormente corrette specie nei soggetti carenti di calcio, che non possono assumere latticini o che non tollerano supplementi di calcio, in cui appare auspicabile mantenere i livelli di 25OHD>40 ng/ml (160 nmol/l). La carenza di vitamina D è estremamente frequente in Italia (2, 9), specialmente per la tipologia della dieta mediterranea, meno ricca di grassi animali o a seguito dell'introduzione di diete vegetariane o vegane, non adeguatamente corrette per l'apporto di vitamina D. Si stima che la supplementazione degli alimenti con vitamina D non sia superiore a 200 U/I/dì (10). Nei paesi nordici la situazione è migliore perché per tradizione i prodotti lattiero-caseari sono addizionati di vitamina D sin dall'infanzia. Particolarmente colpiti sono gli anziani residenti in case di riposo con scarsa esposizione solare o soggetti in aree poco soleggiate o soggetti utilizzatori di creme protettive che riducono la fotosintesi della vitamina. Le radiazioni UV efficaci per la sintesi di vitamina D sono funzione dell'altezza all'orizzonte del sole e dell'altezza al suolo. Pertanto in molti mesi invernali l'esposizione solare, anche nelle ore centrali della giornata in pianura, si associa ad una trascurabile fotosintesi cutanea di vitamina D (11). A parità di esposizione ai raggi ultravioletti la cute dei soggetti anziani ha minor efficienza di fotosintesi di vitamina D. Un altro fattore critico è rappresentato dallo spessore dell'epidermide e dallo spessore del tessuto adiposo: ciò spiega il maggior rischio di ipovitaminosi D tra i neri che vivono in climi temperati e tra i grandi obesi, dove inoltre la vitamina D si distribuisce in una massa grassa più estesa. La somministrazione di vitamina D consigliata viene espressa come posologia a dosi giornaliere. Tuttavia la vitamina D grazie alla sua farmacocinetica, a parità di dose cumulativa, può essere somministrata anche attraverso boli settimanali, quindicinali, mensili o annuali, in base ai target terapeutici che si vogliono raggiungere (12, 13). Lo scopo dell'utilizzo del bolo è quello di saturare i depositi carenti di vitamina D nel più breve tempo possibile. A partire dal 2001 nella Regione Veneto è stato condotto uno studio di prevenzione primaria dell'ipovitaminosi D che prevedeva la somministrazione di un bolo di vitamina D a tutte le pazienti carenti, che si sottoponevano alla vaccinazione anti-influenzale (12). Questo intervento di comunità ha portato alla progressiva riduzione dell'incidenza di ipovitaminosi D in tutte le fasce di età, soprattutto dopo i 75 anni

associato ad una significativa riduzione del rischio di frattura di femore. In altre esperienze cliniche l'effetto del bolo di vitamina D in realtà ha avuto un impatto addirittura negativo, verosimilmente giustificato dal fatto che le popolazioni studiate non erano carenti di vitamina D (14). Per garantire tutto l'anno livelli di vitamina D sui 40 ng/ml si raccomandano dosi giornaliere di vitamina D pari ad almeno 1000 U. Nel corso degli ultimi anni si è assistito ad un progressivo incremento dei livelli di vitamina D giornalieri raccomandati, a partire dalle 200-400 U in fase di crescita fino ad oltre le 600 U nei soggetti ultrasettantenni (15-17). Gli studi clinici hanno evidenziato che solo dosaggi attorno alle 800 U si associano ad una significativa riduzione del rischio di fratture di femore nella popolazione anziana (18). Tuttavia nei soggetti che si trovano in condizioni di cronica o forzata ridotta esposizione solare, di condizioni nutrizionali inadeguate o di malassorbimenti intestinali e in caso di somministrazione di alcuni farmaci (cortisone, anticonvulsivanti), possono essere necessari persino dosaggi più elevati di vitamina D. La supplementazione di vitamina D può dunque variare e va personalizzata in base al rischio di ipovitaminosi D e all'apporto alimentare di calcio (19). Relativamente al problema della sicurezza, è attivo un meccanismo fisiologico omeostatico in grado di controllare i livelli circolanti di vitamina D fino alla somministrazione di 10.000 U giornaliere ed evitare nel contempo problemi di sovradosaggio (10). Tuttavia a scopo prudenziale si raccomanda di non superare le dosi giornaliere fino a 4.000 U, utilizzate anche in soggetti non carenti di vitamina D. Il trattamento con i metaboliti attivi è razionale in caso di insufficienza renale, come terapia sostitutiva in caso di carenza di vitamina D. L'aumento dell'attività 1-idrossilasica renale, necessari per innalzare i livelli di 1,25(OH)2vitamina D deriva dal consumo di tutta la 25OH vitamina D circolante. Pertanto in presenza di grave carenza di vitamina D il trattamento dell'osteomalacia con 1,25(OH)2vitamina D (o con i metaboliti 1 idrossilati), oltre che privo di logica, risulterebbe inutile, a meno che non si usino dosi elevate (>2-3 microgrammi) e comunque poco maneggevoli.

DIETA MEDITERRANEA E OSSO

Una dieta equilibrata svolge un ruolo fondamentale per il mantenimento del benessere dell'individuo, la prevenzione delle malattie metaboliche croniche e l'ottimizzazione del patrimonio genetico dell'individuo. Una dieta equilibrata prevede la presenza di tutti i macro- e micronutrienti distribuiti in maniera equilibrata nei diversi pasti giornalieri. Nessun alimento fornisce da solo tutti i nutrienti fondamentali per mantenere il benessere dell'organismo, compreso quello del tessuto osseo ed è quindi fondamentale che una corretta alimentazione sia quanto più variata per ottimizzare anche l'omeostasi scheletrica. Modello ideale di dieta equilibrata è la dieta mediterranea (DiMe). I primi studi sulla dieta Mediterranea e sull'importanza di una dieta correta per correggere fattori di rischio cardiovascolari come il colesterolo sono quelli attuati da Ancel Keys negli anni 50 in Italia in una specifica regione del Salento (20). Tali studi mostravano come una dieta ricca di prodotti di origine vegetale (legumi, cereali non raffinati, frutta e verdura), povera di alimenti di origine animale (preferibilmente pesce e carne bianca), e come grassi l'olio extra vergine d'oliva fossero da correlare ad un ridotto rischio, nella popolazione studiata, di patologie metaboliche croniche e ad una maggior longevità (21). Dopo questi studi iniziali, numerose ricerche, pubblicate nelle ultime decadi, hanno focalizzato l'interesse sulla valutazione e caratterizzazione dei meccanismi alla base di questo effetto positivo della DM sul benessere dell'organismo (22). Innanzi tutto è stato dimostrato come la DiMe si basi anche su una ripartizione ottimale dei nutrienti (23), come anche pubblicato nell'ultima revisione dei Livelli di Assunzione Raccomandati di Nutrienti (LARN) per la popolazione (LARN 2014): il 45-60% circa delle calorie giornaliere deve provenire dai carboidrati, preferibilmente complessi limitando gli zuccheri semplici (OMS 2016), meno del

30% di calorie deve provenire dai grassi, a maggioranza insaturi, e circa il 12-18% da proteine soprattutto di origine vegetale (LARN, 2014).

Molteplici sono gli studi clinici che hanno dimostrato un effetto positivo della DiMe sulla riduzione del rischio di sviluppare patologie metaboliche croniche quali diabete mellito, malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, ma anche patologie neurodegenerative (24-28) presumibilmente attraverso un'inibizione dei meccanismi legati ad un'infiammazione cronica subclinica. Tuttavia più recente l'interesse di un possibile ruolo della DiMe nella modulazione. Negli ultimi anni infatti diversi studi hanno dimostrato come componenti della DiMe possano modulare l'omeostasi scheletrica. Uno studio recente sviluppato in un modello animale ha valutato il possibile ruolo di specifici componenti della DiMe, quali l'olio di oliva come fonte di polifenoli, svolgesse un ruolo importante nel benessere scheletrico. Per valutare questo possibile ruolo, a topi di controllo oppure ovariectomizzati è stata somministrata una quantità nota di olio extravergine d'oliva (olio di oliva raffinato o vergine fortificato con vitamina D3). Dopo 30 giorni di esposizione, son state valutate sia la densità minerale ossea sia l'espressione genica di marcatori specifici dell'attività osteoblastica. I dati riportati in questo studio hanno mostrato come l'olio di oliva vergine, fortificato con vitamina D3, abbia contrastato un'alterazione del rimodellamento e della densità minerale ossea nei topi ovariectomizzati come anche i livelli dell'infiammazione e dello stress ossidativo suggerendo un impatto protettivo dell'olio extra vergine di oliva come fonte di polifenoli, insieme alla vitamina D3, sul metabolismo osseo attraverso il miglioramento dello stress ossidativo e dell'infiammazione (29).

Ma se importanti sono i risultati ottenuti in modelli animali, ancora più interessanti gli studi che associano l'aderenza alla DiMe con un mantenimento del benessere scheletrico, la densità minerale ossea ed un ridotto rischio di frattura da fragilità (30-32). Già studi pubblicati nel 2009 da Kontogianni et al. avevano dimostrato come l'aderenza alla dieta mediterranea incidesse su un incremento della densità minerale ossea, suggerendo come le caratteristiche nutrizionale della DiMe possano influire positivamente sull'omeostasi scheletrica. Dati confermati anche da risultati più recenti, pubblicati da un gruppo italiano, che dimostrano una correlazione positiva tra lo stato di salute delle ossa e l'aderenza alla DiMe, suggerendo che un'alta aderenza alla DiMe favorisce la salute delle ossa (33). In uno studio recentemente pubblicato, Benetou e colleghi hanno valutato l'associazione dell'adesione alla dieta mediterranea con l'incidenza di frattura dell'anca in una coorte in otto paesi europei. Sono stati valutati complessivamente quasi 200.000 partecipanti in uno studio prospettico sul cancro e sulla nutrizione. I dati estrapolati dallo studio hanno dimostrato come l'aumento dell'adesione alla DiMe sia associato ad una diminuzione del 7% dell'incidenza di frattura dell'anca. È interessante come in questo studio questa associazione fosse più evidente tra gli uomini e più forte negli individui più anziani, suggerendo come l'aumentata aderenza a DiMe protegga contro la frattura dell'anca, in particolare tra gli uomini (31). Studi appena pubblicati hanno ulteriormente messo in evidenza su coorti di soggetti in diversi paesi europei sta confermando un ruolo positivo della DiMe nella prevenzione delle alterazioni scheletriche e delle fratture da fragilità (34, 35).

Che vi sia un ruolo tra l'aderenza alla DiMe e il mantenimento della densità minerale ossea e la riduzione del rischio di frattura è stato anche messo in evidenza da una recente meta-analisi che ha evidenziato come tutti gli studi dimostrino che l'aderenza alla DiMe è associata ad un rischio ridotto del 21% di frattura dell'anca (RR complessivo 0,79; 95% CI 0,72-0,87). Inoltre l'aderenza alla DiMe è stata associata positivamente alla BMD della colonna vertebrale e del collo femorale. La meta-regressione degli studi osservazionali inclusi nella meta-analisi ha rivelato un'associazione lineare inversa tra l'aderenza alla DiMe e il rischio di frattura dell'anca (36).

Infine particolarmente interessante un recente studio di Mousavi et al. che ha dimo-

strato come topi alimentati con un regime di dieta mediterranea durante la gravidanza e diverse concentrazioni di olio d'oliva abbia indotto un incremento della proliferazione delle cellule osteoblastiche nello scheletro dei nascituri durante la vita neonatale (37), suggerendo un ruolo importante della dieta anche durante la fase della vita embrionale che potrebbe avere quindi ricadute importanti nella vita adulta.

Ulteriori studi saranno necessari per confermare il ruolo protettivo della DiMe sullo scheletro e caratterizzare i meccanismi attraverso cui questo effetto si attua ma le osservazioni presenti in letteratura a tutt'oggi confermano come un approccio dietetico specifico, come DiMe, possa rappresentare un fattore ambientale modificabile per la prevenzione dell'osteoporosi.

DIETA VEGETARIANA ED OSSO

L'adozione di un regime alimentare di tipo vegetariano è divenuta negli ultimi anni sempre più popolare in quanto in grado di garantire uno stile di vita più salutare. Alcune stime suggeriscono che circa il 3-5% della popolazione degli US sia vegetariana. Il vegetarianismo è associato a numerosi benefici in termine di salute come la riduzione dell'incidenza di obesità, diabete, ipertensione, patologie cardiovascolari ed alcuni tipi di cancro (38). Tuttavia la tipologia piuttosto restrittiva di tale dieta ha prontamente sollevato alcune perplessità circa una possibile carenza di alcuni nutrienti ed un aumentato rischio di osteoporosi (39).

I vegetariani sono coloro che escludono dalla propria dieta la carne, il pesce e tutti i prodotti loro derivati (40). Generalmente la dieta vegetariana viene classificata sulla base dei cibi inclusi od esclusi. Per esempio si parla di dieta latto-ovo-vegetariana quando vengono compresi latticini e uovo, dieta latto-vegetariana che comprende solo latticini e dieta vegana che invece esclude tutti i derivati animali. Tuttavia anche in base a tale suddivisione esistono numerose eterogenicità anche legate alla variazione della scelta individuale. Inoltre, nonostante la maggior parte dei vegetariani conduca uno stile di vita corretto ed attivo, vari studi indicano che il vegetarianismo può aver un impatto negativo sulla salute ossea a causa di un BMI medio ridotto e ridotti apporti di vitamina B12, calcio e vitamina D (41-43). Due studi recenti hanno confrontato l'intake dei nutrienti tra soggetti vegetariani e non. Il primo studio, l'European Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)4-Oxford ha esaminato l'intake dietetico di 29.913 consumatori di carne, 16.095 lacto-ovo-vegetariani e 2.112 vegani nel Regno Unito (44). La percentuale media di energia proteica era pari al 16% nei consumatori di carne di sesso maschile, 13,1% nei vegetariani maschi, 12,9% nei vegani maschi, 17,3% nelle consumatrici di carne, 13,8% nelle vegetariane donna e 13,5% nelle vegane donna. I vegani avevano il più alto intake di vitamina C e magnesio ma il più basso apporto di vitamine B12, D, calcio e zinco. Il secondo studio ha invece confrontato l'apporto di nutrienti in diversi gruppi di adulti appartenenti alla setta degli Avventisti del settimo giorno negli Stati Uniti ed in Canada; sono stati considerati 33.634 consumatori di carne, 21.799 lato-ovo-vegetariani e 5.694 vegani (45). L'introito medio di proteine (inteso come % energetica), vitamina B12, calcio, sodio, fosforo e zinco non differiva tra i due gruppi. Inoltre i latto-ovo-vegetariani ed i vegani presentavano un significativo maggiore apporto di fibre; tuttavia i vegani avevano un significativo ridotto intake di vitamina D e magnesio quando confrontati con i non vegetariani ($p<0,05$).

Apporto di calcio, proteine e vitamina D nella dieta vegetariana

L'opinione pubblica generalmente ritiene che i vegetariani, ed in particolare i vegani, non necessitino dello stesso apporto di calcio dei non vegetariani per il loro regime dietetico con basso contenuto di proteine animali. Dal momento che non ci sono dati scientifici a supporto di tale ipotesi, è comunque raccomandabile che i vegetariani rispettino le stesse indicazioni alimentari e gli stessi riferimenti di intake dietetico dei non vegetariani.

Sebbene i latticini siano ampiamente riconosciuti come importante fonte di calcio alimentare, vari cibi di derivazione vegetale contengono una buona fonte di calcio assorbibile. Tra questi il bok choy, il cavolo, i broccoli, il tofu ed i cibi fortificati con calcio come i latti vegetali, i succhi di arancia e le barrette energetiche (46). Il calcio biodisponibile derivato dai cibi vegetali è influenzato dalla presenza di acido ossalico ed acido fitico contenuto in alcuni alimenti. Cibi ad alto contenuto di acido ossalico comprendono gli spinaci, il rabarbaro, le bietole; l'assorbimento di calcio da questi alimenti può essere molto basso, pari al 5% rispetto ai vegetali con ridotto acido ossalico come i broccoli ed il bock choy dove l'assorbimento di calcio è pari al 50% (47). È ben noto che un aumentato intake proteico con la dieta provoca un'aumentata escrezione urinaria di calcio (48). Di conseguenza i vegetariani, la cui dieta prevede un ridotto apporto proteico, dovrebbero avere ridotte perdite urinaria di calcio e quindi necessitare di una minore quantità di calcio; tuttavia studi recenti suggeriscono che la relazione fra intake proteico e fabbisogno calcico è molto più complessa e che comunque una dieta ricca in proteine apporta maggiori benefici in termini di salute ossea (49, 50). Le proteine hanno innumerevoli effetti positivi sull'osso. Un maggior apporto proteico migliora l'assorbimento di calcio, specialmente in caso di diete a ridotto contenuto calcico (50). Inoltre le proteine aiutano a mantenere la struttura ossea sopprimendo l'ormone paratiroideo (PTH) e migliorando la forza muscolare (51). L'aumento della calciuria che si osserva con un elevato intake proteico potrebbe avere effetti negativi sull'osso se conseguente ad un aumentato riassorbimento osseo. Inoltre, l'aumentato carico acido dietetico associato ad un maggior apporto proteico, specialmente legato all'assunzione di aminoacidi solforati, potrebbe comportare un'alterazione dell'equilibrio dell'attività tra cellule osteoblastiche ed osteoclastiche. I vegetariani possono assumere elevati quantità di proteine attraverso la soia, il mais, il frumento ed il riso che contengono quantità di solfati per grammo simili alla carne, latte e uova e quindi possono comunque presentare elevati livelli di calcio escreto nelle urine (52). Tuttavia la dieta vegetariana prevede l'assunzione di vari alimenti in grado di neutralizzare gli acidi come la frutta e la verdura e quindi un giusto apporto bilanciato di proteine, frutta, verdura ed alimenti ricchi in calcio può essere comunque protettivo sull'osso (49). Frutta e verdura sono infatti buone fonti di vari nutrienti come il magnesio, il calcio, il potassio, la vitamina K e la vitamina C; la presenza di anti ossidanti in tali alimenti potrebbe proteggere l'osso riducendo il riassorbimento legato allo stress ossidativo (53).

Nonostante vari dati confermino il ruolo negativo della carenza proteica sul metabolismo osseo, una recente metanalisi ha evidenziato che solo l'1-2% della BMD può essere attribuibile all'intake proteico e che l'apporto proteico può avere sia effetti positivi che neutri sulla BMD stessa (54). Tuttavia pochi studi hanno esaminato nello specifico il ruolo delle proteine nell'omeostasi ossea in soggetti vegetariani. Uno studio di coorte su 1.865 donne in peri e post menopausa seguite per 25 anni ha esaminato gli effetti del consumo di carne o della dieta vegetariana sul rischio di frattura di polso (55). Le donne vegetariane con il più basso apporto di proteine vegetali (fagioli, noci, latte di soia ed analoghi della carne) avevano il più alto rischio di frattura di polso. Una riduzione del 68% di tale rischio (HR: 0,32; 95% CI:0,13, 0,79) veniva osservata nelle donne vegetariane che assumevano proteine vegetali più di una volta al giorno rispetto a coloro che le assumevano 3 volte alla settimana; simili risultati erano presenti anche in chi consumava quantità elevate di fagioli, analoghi della carne e formaggi. Uno studio più ampio condotto su più di 17.000 uomini e donne vegetariane ha invece dimostrato che coloro che hanno elevati apporti di analoghi della carne hanno una riduzione del rischio di frattura dell'anca analoga a coloro con apporto ridotto (HR: 0,34; 95% CI: 0,12, 0,95) (56). L'intake proteico dei vegetariani può variare in base alle scelte alimentari. Generalmente l'intake proteico dei non vegetariani varia dall'1% al 18%

dell'apporto energetico, laddove l'apporto proteico nei latto-ovo-vegetariani e vegani è di circa il 12-14% e 10-12%, rispettivamente. Le fonti di proteine variano poi anche in base al tipo di dieta; per esempio in uno studio su una popolazione di Avventisti del Settimo giorno le proteine animali variavano dal 6,3% nei non vegetariani al 2,4% nei latto-ovovegetariani fino allo 0,6% nei vegani (45).

La vitamina D gioca un ruolo fondamentale nell'omeostasi ossea stimolando il riassorbimento calcico e promuovendo una corretta mineralizzazione a livello osseo. I latticini sono spesso fortificati con vitamina D e quindi costituiscono una buona fonte alimentare per latto-ovo-vegetariani e latto-vegetariani. Anche il latte vegetale può essere fortificato con vitamina D costituendo una fonte di tale vitamina per i vegani. Tuttavia tali tipi di alimenti sono di recente introduzione e non disponibili ovunque. Per esempio, in Finlandia, l'apporto dietetico di vitamina D nei vegani e nei latto-ovo-vegetariani era insufficiente per mantenere sia i livelli di 25OH vitamina D che di PTH nel range di normalità nei mesi invernali con possibili effetti a lungo termine negativi sulla BMD (57). Vari studi hanno analizzato lo stato vitaminico D nei vegetariani. Lo studio EPIC-Oxford ha evidenziato livelli significativamente ridotti di 25OHvitamina D nei vegetariani rispetto a coloro che consumavano carne mentre i vegani presentavano i livelli più ridotti in assoluto. Livelli sierici di 25OH pari a 25 nmol/l erano presenti nell'8% dei vegani e nel 3% dei vegetariani (43). L'identificazione di una buona fonte alimentare di vitamina D è quindi chiaramente una priorità nei soggetti vegetariani e vegani per mantenere l'omeostasi ossea. Sebbene sia i cibi fortificati che i funghi sottoposti a raggi UV costituiscano fonti vegetali di vitamina D, la quantità che essi forniscono è tuttavia limitata e non sufficiente per rispettare gli RDA attualmente raccomandati di 600 UI/d per i soggetti tra 19 e 70 anni e di 800 UI/d per i soggetti con più di 70 anni, indicando quindi la necessità di una supplementazione di vitamina D nei soggetti vegetariani.

Inoltre, generalmente, i vegani sono a rischio anche di deficit di vitamina B12 legato a una ridotta assunzione con la dieta, in quanto la principale fonte di tale vitamina è costituita da alimenti di origine animale. I vegetariani presentano ridotti livelli di vitamina B12 ed aumentati livelli di omocisteina rispetto ai non vegetariani. Uno studio europeo ha confrontato latto-ovo-vegetariani e vegani con soggetti onnivori e ha evidenziato un deficit di vitamina B12 nell'11% degli onnivori, nel 77% dei latto-ovo-vegetariani e nel 92% dei vegani (58). Similmente, elevati livelli sierici di acido metilmalonico, indicatori funzionale di inadeguatezza di vitamina B12, erano presenti nel 5% degli onnivori, nel 68% dei lato-ovo-vegetariani e nel 67% dei vegani. È pertanto chiaro che garantire un adeguato apporto di vitamina B12 è fondamentale per i vegetariani. Fonti non animali di tale vitamina sono rappresentati da cereali fortificati, lievito e prodotti a base di soia fortificati. Poiché il deficit vitaminico è assai frequente nei vegetariani, è consigliabile un periodico controllo dei livelli sierici di acido metilmalonico o comunque un'adeguata supplementazione.

Rischio di frattura in soggetti vegetariani e vegani

Due importanti indicatori dello stato di salute ossea sono la densità minerale ossea (BMD) e la fragilità ossea, responsabili del rischio di frattura. Vari studi hanno esaminato tali fattori nei soggetti vegetariani. La BMD è un noto predittore del rischio di frattura osteoporotica (59). Vari studi sulla BMD nei vegetariani hanno riportato risultati contrastanti ed inconsistenti; alcuni non hanno trovato differenze significative in termine di BMD, altri hanno segnalato valori di BMD ridotti nei vegetariani rispetto ai non vegetariani (60). Tali discrepanze possono essere attribuibili alle casistiche scarsamente numerose prese in esame, alle differenze tra i tipi di soggetti vegetariani studiati e carenza di dati su alcuni fattori come il BMI, il livello di attività fisico e l'intake nutritivo. Per chiarire meglio tali aspetti contrastanti, Ho-Pham et al. hanno condotto una meta analisi bayesiana per

stimare gli effetti della dieta vegetariana sulla BMD (60). Sono stati considerati nove diversi studi sulla BMD in soggetti vegetariani, più della metà condotti su donne. La BMD sia a livello del collo femorale che del rachide lombare era ridotta del 4% nei vegetariani (compresi sia latto-ovo-vegetariani che vegani) rispetto agli onnivori. Inoltre la BMD era ridotta del 6% al collo femorale nei vegani rispetto ai non vegetariani con risultati simili anche a livello del rachide lombare; tuttavia tali differenze venivano considerate non clinicamente rilevanti in termini di rischio fratturativo. Lo studio EPIC-Oxford ha invece esaminato il rischio di frattura nei consumatori di carne, di pesce, nei vegetariani (che assumevano anche latticini e uova) e nei vegani (61). Sono stati presi in esame 34.000 soggetti di età tra i 20 e gli 89 anni seguiti per una media di 5,2 anni ai quali veniva chiesto se vi fossero state fratture pregresse o meno. Il rischio fratturativo risultava più elevato nei vegani, sebbene questa associazione fosse attenuata quando il dato veniva corretto per fattori non dietetici come fumo ed alcool. Quando, tuttavia, venivano considerati solo i soggetti con calcium intake ridotto, non vi era più nessuna differenza fra i vari gruppi in termini di incidenza di frattura, suggerendo pertanto che un corretto apporto di calcio è fondamentale per la salute ossea a prescindere da altre abitudini alimentari (61). Altri studi su donne vietnamite in post menopausa non hanno invece trovato significative differenze per ciò che riguarda il rischio di frattura a livello vertebrale, confrontando vegane con non vegetariane, mentre è stato evidenziato un maggior rischio di frattura a livello del polso in una casistica di donne vegetariane Avventiste nelle quali, tuttavia, il risultato poteva essere stato influenzato dall'intake dietetico proteico (55, 62). Pertanto, in generale, i vegetariani sembrano mostrare una BMD simile ai non vegetariani così come il rischio fratturativo non differisce se il calcium intake è adeguato e la dieta prevede un giusto apporto proteico. Inoltre anche il deficit di vitamina B12, spesso presente nei vegetariani ed in particolare nei vegani, è stato associato a ridotta BMD ed aumentato rischio di frattura. Il deficit di vitamina B12, sia di grado lieve che moderato, provoca un aumento dei livelli circolanti di omocisteina, la quale è in grado di stimolare gli osteoclasti, inibire gli osteoblasti ed alterare i crosslinks a livello collagenico (62).

In conclusione, sebbene ci siano dati contrastanti sugli effetti della dieta vegetariana sulla salute ossea ed il rischio fratturativo, nei soggetti vegetariani è sempre consigliabile seguire alcune raccomandazioni dietetiche quali un adeguato apporto di calcio e vitamina D, tramite l'assunzione di alimenti naturali, fortificati o specifici supplementi, un adeguato apporto proteico ed abbondante assunzione di frutta, verdura, nonché un adeguato apporto di vitamina B12.

RIASSUNTO

Una dieta equilibrata svolge un ruolo fondamentale nel mantenere il benessere dell'individuo, prevenendo le malattie metaboliche croniche e ottimizzando il patrimonio genetico dell'individuo. Una dieta equilibrata prevede la presenza di tutti i macro- e micronutrienti distribuiti in modo equilibrato nei vari pasti quotidiani. Inoltre, anche calcio e la vitamina D sono raccomandati nella dieta per mantenere la salute delle ossa. Poiché la dieta media italiana include 200 UI/d, per gli adulti è consigliata almeno una dose pari a 1000 UI/d di vitamina D, ma dosaggi maggiori più sono necessari quando i pazienti hanno un rischio maggiore di insufficienza di vitamina D. Numerosi studi hanno inoltre confermato il ruolo protettivo della dieta mediterranea (DiMe) sullo scheletro, caratterizzando i meccanismi attraverso i quali questo effetto sta avvenendo e confermando che un approccio alimentare specifico come il DiMe può rappresentare un fattore ambientale modificabile per la prevenzione dell'osteoporosi.

Alcune ricerche suggeriscono che la dieta vegetariana, e soprattutto la dieta vegana, è associata a ridotta densità minerale ossea (BMD), ma questo non sembra essere clinicamente significativo. Se l'assunzione di calcio è adeguata, la dieta vegana non è associata ad un maggior rischio di frattura. I fattori dietetici nei soggetti vegetariani che sostengono lo sviluppo e la manutenzione di una corretta omeostasi scheletrica includono calcio, vitamina D, potassio e isoflavonoidi di soia.

Altri fattori nella dieta vegetariana come l'acido ossalico e l'acido fitico possono potenzialmente interferire con l'assorbimento e l'escrezione del calcio, con un effetto negativo sulla BMD.
Anche una carenza di vitamina B12, spesso osservata nei soggetti vegetariani, può influire negativamente sulla BMD. Il ruolo delle proteine nel riassorbimento osseo è tuttavia più complesso; pertanto, è consigliabile per vegetariani e vegani una corretta assunzione di calcio e proteine. A tal fine, l'uso di alimenti fortificati è spesso utile per soddisfare le raccomandazioni alimentari e per ottenere la corretta assunzione di vari nutrienti, in particolare il calcio e la vitamina D.

Parole chiave: nutrienti, osteoporosi, calcio, vitamina D, dieta mediterranea, dieta vegetariana.
Keywords: *nutrients, osteoporosis, calcium, vitamin D, Mediterranean diet, vegetarian diet.*

BIBLIOGRAFIA

1. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer J. Comparison of Dietary Calcium with Supplemental Calcium and Other Nutrients as Factors Affecting the Risk for Kidney Stones in Women. Ann Intern Med. 1997; 126: 497-504.
2. Rossini M, Mattarei A, Braga V, Viapiana O, Zambarda C, Benini C, et al. Risk factors for hip fracture in elderly persons. Reumatismo. 2010; 62: 273-82.
3. Adami S, Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, Rossini M. Relationship between serum parathyroid hormone, vitamin D sufficiency, age, and calcium intake. Bone. 2008; 42: 267-70.
4. Schott GD, Willis MR. Muscle weakness in osteomalacia. Lancet. 1976; 1: 626-7.
5. Boland R. Role of Vitamin D in skeletal muscle function. Endocrine Reviews. 1986; 7: 434-48.
6. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr. 2004; 79: 362-71.
7. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Engl J Med. 1998; 338: 777-83.
8. Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Sempos CT, Yetley EA, Looker AC, Cao G, et al. Three-Phase Model Harmonizes Estimates of the Maximal Suppression of Parathyroid Hormone by 25-Hydroxyvitamin D in Persons 65 Years of Age and Older1. J Nutr. 2010; 140: 595-9.
9. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. Osteoporos Int. 2003; 14: 577-82.
10. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr. 1999; 69: 842-56.
11. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. Lancet. 1989; 2: 1104-5.
12. Rossini M, Alberti V, Flor L, Masiero L, Giannini S, Gatti D, Adami S. Effect of oral vitamin D2 yearly bolus on hip fracture risk in elderly women: a community primary prevention study. Aging Clin Exp Res. 2004; 16: 432-6.
13. Minisola S, Cianferotti L, Biondi P, Cipriani C, Fossi C, Franceschelli F, et al. Correction of vitamin D status by calcidiol: pharmacokinetic profile, safety, and biochemical effects on bone and mineral metabolism of daily and weekly dosage regimens. Osteoporos Int. 2017; 1-11.
14. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2010; 303: 1815-22.
15. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. Lancet. 1998; 351: 805-6.
16. Holick MF. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med. 2007; 357: 266-81.
17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrin & Metab. 2011; 7: 1911-30.
18. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci EG, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. JAMA. 2005; 293: 2257-64.
19. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, Scillitani A, Giusti A, Rossini M, et al. Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. Reumatismo. 2011; 63: 129-47.
20. Keys A, Fidanza F, Scardi V, Bergami G, Keys MH, Di Lorenzo F. Studies on serum cholesterol and other characteristics of clinically healthy men in Naples. AMA Arch Intern Med. 1954; 93: 328-36.
21. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. Am J Epidemiol. 1986; 124: 903-15.
22. Mancini M, Parillo M, Rivellese A, Riccardi

G. Nutrition and cardiovascular risk: the Mediterranean experience. Acta Cardiol. 1989; 44: 466-7.
23. Alberti-Fidanza A. Mediterranean meal patterns. Bibl Nutr Dieta. 1990; 45: 59-71.
24. FerroLuzzi A, Ghiselli A. Protective aspects of the Mediterranean diet. Adv Exp Med Biol. 1993; 348: 137-44.
25. Santoro A, Pini E, Scurti M, Palmas G, Berendsen A, Brzozowska A, et al. NU-AGE Consortium. Combating inflammaging through a Mediterranean whole diet approach: the NU-AGE project's conceptual framework and design. Mech Ageing Dev. 2014; 136-7: 3-13.
26. Mattioli AV, Palmiero P, Manfrini O, Puddu PE, Nodari S, Dei Cas A, et al. Mediterranean diet impact on cardiovascular diseases: a narrative review. *J* Cardiovasc Med (Hagerstown). 2017 Sep 12.
27. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. Eur J Clin Nutr. 2017 May 10.
28. Veronese N, Stubbs B, Noale M, Solmi M, Rizzoli R, Vaona A, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with lower incidence of frailty: A longitudinal cohort study. Clin Nutr. 2017 Sep 4. pii: S0261-5614(17)30311-4.
29. Tagliaferri C, Davicco MJ, Lebecque P, Georgé S, Amiot MJ, Mercier S, et al. Olive oil and vitamin D synergistically prevent bone loss in mice. PLoS One. 2014; 9: e115817.
30. Kontogianni MD, Melistas L, Yannakoulia M, Malagaris I, Panagiotakos DB, Yiannakouris N. Association between dietary patterns and indices of bone mass in a sample of Mediterranean women. Nutrition. 2009; 25: 165-71.
31. Benetou V, Orfanos P, Pettersson-Kymmer U, Bergström U, Svensson O, Johansson I, et al. Trichopoulou Mediterranean diet and incidence of hip fractures in a European cohort. Osteoporos Int. 2013; 24: 1587-98.
32. Romero Pérez A, Rivas Velasco A. Adherence to Mediterranean diet and bone health. Nutr Hosp. 2014; 29: 989-96.
33. Savanelli MC, Barrea L, Macchia PE, Savastano S, Falco A, Renzullo A, et al. Preliminary results demonstrating the impact of Mediterranean diet on bone health. *J* Transl Med. 2017; 15: 81.
34. Kunutsor SK, Laukkanen JA, Whitehouse MR, Blom AW. Adherence to a Mediterranean-style diet and incident fractures: pooled analysis of observational evidence. Eur J Nutr. 2017 Mar 22.
35. Byberg L, Bellavia A, Larsson SC, Orsini N, Wolk A, Michaëlsson K. Mediterranean Diet and Hip Fracture in Swedish Men and Women. J Bone Miner Res. 2016; 31: 2098-105.
36. Malmir H, Saneei P, Larijani B, Esmaillzadeh A. Adherence to Mediterranean diet in relation to bone mineral density and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Eur J Nutr. 2017 Jun 21.
37. Mousavi SN, Koohdani F, Eslaminejad MB, Izadi P, Eshraghian M, Sayahpour FA, et al. Extra virgin olive oil in maternal diet increases osteogenic genes expression, but high amounts have deleterious effects on bones in mice offspring at adolescence. Iran J Basic Med Sci. 2016; 19: 1299-1307.
38. Dewell A, Weidner G, Sumner MD, Chi CS, Ornish D. A Very-Low-Fat vegan diet increases intake of protective dietary factors and decreases intake of pathogenic dietary factors. J Am Diet Assoc. 2008; 108: 347-56.
39. New SA. Do vegetarians have a normal bone mass? Osteoporosis Int. 2004; 15: 679-88.
40. Craig WJ, Mangels AR. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. J Am Diet Assoc. 2009; 109: 1266-82.
41. Spencer EA, Appleby PN, Davies GK, Key TJ. Diet and body-mass index in 38000 EPIC-Oxford meat-eaters, fish-eaters, vegetarians, and vegans. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003; 27: 728-34.
42. Pawlak R, Parrott SJ, Raj S, Cullum-Dugan D, Lucus D. How prevalent is vitamin B(12) deficiency among vegetarians? Nutr Rev. 2013; 71: 110-7.
43. Crowe FL, Steur M, Allen NE, Appleby PN, Travis RC, Key TJ. Plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in meat eaters, fish eaters, vegetarians and vegans: results from the EPIC-Oxford study. Public Health Nutr. 2011; 14: 340-6.
44. Davey GK, Spencer EA, Appleby PN, Allen NE, Knox KH, Key TJ. EPIC-Oxford: lifestyle characteristics and nutrient intakes in a cohort of 33 883 meat-eaters and 31 546 non meat-eaters in the UK. Public Health Nutr. 2003; 6: 259-69.
45. Rizzo NS, Jaceldo-Siegl K, Sabate J, Fraser GL. Nutrient profiles of vegetarian and nonvegetarian dietary patterns. J Acad Nutr Diet-2013; 113: 1610-9.
46. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academies Press, 2011-
47. Weaver CM, ProulxWR, Heaney R. Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet. Am J Clin Nutr. 1999; 70: 543S-8S.
48. Kerstetter JE, Allen LH. Dietary protein increases urinary calcium. J Nutr. 1990; 120: 134-6.
49. Thorpe MP, Evans EM. Dietary protein and bone health: harmonizing conflicting theories. Nutr Rev. 2011; 69: 215-30.

50. Kerstetter JE, Kenny AM, Insogna KL. Dietary protein and skeletal health: a review of recent human research. Curr Opin Lipidol. 2011; 22: 16-20.
51. Genaro PS, Martini LA. Effect of protein intake on bone and muscle mass in the elderly. Nutr Rev. 2010; 68: 616-23.
52. Massey LK. Dietary animal and plant protein and human bone health: a whole foods approach. J Nutr. 2003; 133: 862S-5S.
53. Hamidi M, Boucher BA, Cheung AM, Beyene J, Shah PS. Fruit and vegetable intake and bone health in women aged 45 years and over: a systematic review. Osteoporos Int. 2011; 22: 1681-93.
54. Darling AL, Millward DJ, Torgerson DJ, Hewitt CE, Lanham-New SA. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2009; 90: 1674-92.
55. Thorpe DL, Knutsen SF, Beeson WL, Rajaram S, Fraser GE. Effects of meat consumption and vegetarian diet on risk of wrist fracture over 25 years in a cohort of peri- and postmenopausal women. Public Health Nutr. 2008; 11: 564-72.
56. Lousuebsakul-Matthews V, Thorpe DL, Knutsen R, Beeson WL, Fraser GE, Knutsen SF. Legumes and meat analogues consumption are associated with hip fracture risk independently of meat intake among Caucasian men and women: the Adventist Health Study-2. Public Health Nutr. 2014; 17: 2333-43.
57. Outila TA, Kärkkäinen MU, Seppänen RH, Lamberg-Allardt CJ. Dietary intake of vitamin D in premenopausal, healthy vegans was insufficient to maintain concentrations of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone within normal ranges during the winter in Finland. J Am Diet Assoc. 2000; 100: 434-41.
58. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J. Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. Am J Clin Nutr. 2003; 78: 131-6.
59. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Hansen HB, Qin G, Christiansen C. The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk Factors Study. Osteoporos Int. 2006; 17: 471-7.
60. Ho-Pham LT, Nguyen ND, Nguyen TV. Effect of vegetarian diets on bone mineral density: a Bayesian meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2009; 90: 943-50.
61. Appleby P, Roddam A, Allen N, Key T. Comparative fracture risk in vegetarians and nonvegetarians in EPIC-Oxford. Eur J Clin Nutr. 2007; 61: 1400-6.
62. Ho-Pham LT, Vu BQ, Lai TQ, Nguyen ND, Nguyen TV. Vegetarianism, bone loss, fracture and vitamin D: a longitudinal study in Asian vegans and non-vegans. Eur J Clin Nutr. 2012; 66: 75-82.

Ossidazione, antiossidazione e metabolismo osseo: acido urico e vitamina C

Oxidation, antioxidation and bone metabolism: uric acid and vitamin C

Coordinatori: **A. Falchetti[1,2], N. Malavolta[3]**

[1]Centro Hercolani, Bologna e EndOsmet, Villa Donatello, Firenze (Centri S.I.O.M.M.M.S.); [2]Clinica Villa Alba, Gruppo Villa Maria, Bologna; [3]Programma Dipartimentale di Malattie Reumatiche e del Connettivo e Malattie Metaboliche dell'Osso, AOU Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna

SUMMARY

It has been well established that osteoporosis represents the most frequent systemic metabolic bone disorder, associated to either a decrease of bone strength or fragility fracture. Up to date, not many clinical studies have been performed on oxidative stress as a risk factor linked to osteoporosis, as also on antioxidant agents in preventing this metabolic bone disorder and reducing the related fragility fractures rate. In our review, we focus our attention on the eventual role that uric acid and vitamin C, and consequently on the role of oxidative stress, may have both on bone metabolism and bone cells. Moreover, our aim is to give some supports to create cultural basis in order to facilitate a growing interest in such a field, encompassing information on chemical, biochemical, molecular and cell biology, and of clinical relevance.

Reumatismo, 2017; 69 (S1): 27

INTRODUZIONE

Nel corso degli ultimi 10-15 anni, è emerso un verosimile effetto negativo per la salute dell'osso esercitato dallo stress ossidativo, favorendo la patogenesi dell'osteoporosi (OP). Dati preliminari, indicherebbero che la somministrazione di antiossidanti possa avere effetti positivi sulla densità minerale ossea (BMD), prevenendo la degenerazione ossidativa delle cellule ossee, in particolare preservandone la vitalità. Tuttavia, siamo ancora ad affrontare il problema che lo studio dell'effetto di un singolo nutriente, anche se sembra essere legato al miglioramento della BMD in donne affette da osteoporosi post-menopausale, che presentano livelli più bassi di sostanze e enzimi ad azione antiossidante costituisca un importante limite, dal momento che tutti noi siamo esposti a "miscele di nutrienti". A tutt'oggi scarseggiano anche informazioni che correlino gli effetti di un alimento (che al suo interno contiene un'ampia quantità di nutrienti e antiossidanti) con il metabolismo osseo.

In questa review, ci limitiamo a presentare la fisiopatologia e il ruolo dello stress ossidativo di acido urico e vitamina C sulla salute dell'osso, attraverso i principali e relativamente più recenti lavori apparsi in letteratura. Per una maggiore usufruibilità di questo prodotto, abbiamo deciso volutamente di trattare l'argomento in due capitoli separati, ciascuno con una propria introduzione, conclusione e bibliografia:

1) effetti dell'iperuricemia e ruolo dell'acido urico nella salute dello scheletro;
2) il ruolo anti-ossidante della vitamina C sullo scheletro.

RIASSUNTO

È ben noto che l'osteoporosi rappresenta il più frequente disordine metabolico, sistemico, dello scheletro, connesso sia ad una diminuzione della sua forza che a fratture da fragilità. Fino ad oggi, non sono stati effettuati molti studi clinici sullo stress ossidativo come fattore di rischio legato all'osteoporosi, come pure su agenti antiossidanti nella prevenzione di questa malattia metabolica dell'osso e della riduzione del tasso di fratture da fragilità correlato. Nella nostra review, concentriamo l'attenzione sul ruolo eventuale che acido urico e vitamina C, e di conseguenza lo stress ossidativo, possono avere sia sulle cellule dell'osso che sul suo metabolismo. Inoltre, il nostro obiettivo è di dare alcuni supporti per creare basi culturali al fine di agevolare un crescente interesse in tale campo, che comprende nozioni di chimica, biochimica, biologia molecolare e cellulare, e di clinica.

Indirizzo per la corrispondenza:
Nazzarena Malavolta
E-mail: nazzarena.malavolta@aosp.bo.it

Reumatismo, 2017; 69 (S1): 28-37

Iperuricemia e ruolo dell'acido urico nella salute dello scheletro

Hyperuricemia and role of uric acid on bone helath

N. Malavolta, E. Rossi, S. Corvaglia, B. Maranini

Programma Dipartimentale di Malattie Reumatiche e del Connettivo e Malattie Metaboliche dell'Osso, AOU Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna

SUMMARY

Uric acid is a molecule capable of determining different biological effects that vary in relation to the chemical characteristics of the micro-environment in which it is located and ranging from an effective antioxidant action to a potent pro-oxidant effect. For chronic serum levels ≥ 6 mg/dl, uric acid acts as a pro-oxidant and can lead to the formation of monosodium urate crystals that are deposited at the articular level giving rise to gouty arthritis as well as being a risk factor for "cardio-nephro-metabolic" disorders through a redox imbalance and through modulation of pro-inflammatory cytokines. Numerous studies have shown, however, that uric acid levels at upper limits can act as a protective factor in bone loss, reducing dose-dependent osteoclastogenesis and ROS production in osteoclast precursors and inducing osteoblastic differentiation. A strong positive correlation has been reported between serum uric acid and BMD levels in men and in menopausal women. However, literature suggests contrasting data on osteoporosis fractures and serum uric acid levels and allopurinol treatment. Since hyperuricemia and osteoporosis are very common conditions in the elderly patient and tend to increase with age, further studies are needed to clarify the exact relationship between uric acid and fragility fractures.

Reumatismo, 2017; 69 (S1): 28-37

INTRODUZIONE

L'acido urico è il prodotto finale del catabolismo delle purine nell'uomo. È un acido debole, a pH fisiologico circa il 98% del composto totale si trova nella forma ionizzata di urato monosodico solubile. Quando questo raggiunge nel plasma la concentrazione di saturazione (pari a 6,5 mg/dL a 37°C, limite che si riduce considerevolmente con la diminuzione della temperatura, 4,5 mg/dl a 30°C) precipita, formando cristalli di urato. La concentrazione fisiologica dello ione urato nell'uomo è strettamente legata al suo limite di solubilità, almeno per ciò che attiene la lesività articolare (artrite gottosa). La lesività extrarticolare, invece, sembra inizi ad estrinsecarsi per valori inferiori rispetto al limite di solubilità e suggerisce la possibilità che sia indipendente, almeno in parte, dalla precipitazione dei cristalli di urato.

La maggior parte dei mammiferi presenta l'enzima uricasi, che catalizza l'ossidazione dell'acido urico a 5-idrossiurato, che essendo un prodotto instabile si trasforma spontaneamente in allantoina, eliminata per via renale. Durante l'evoluzione umana tuttavia è avvenuta l'inattivazione del gene dell'uricasi, pertanto il prodotto finale del catabolismo delle purine nell'uomo è l'acido urico. È stato ipotizzato che la perdita di funzione dell'enzima sia avvenuta in un momento evolutivo di carestia e ridotto introito energetico, e abbia dunque rappresentato un importante vantaggio in termini di sopravvivenza (1, 2). L'acido urico è una molecola tutt'altro che inerte, capace di determinare diversi effetti biologici che variano in relazione alle caratteristiche chimiche del microambiente in cui si trova ad agire e che spaziano da una efficace azione antiossidante ad un potente effetto pro-ossidante e, quindi, da un effetto spiccatamente protettivo ad uno potenzialmente lesivo.

Ambivalenza biologica dell'acido urico

È noto come l'acido urico svolga un importante ruolo antiossidante grazie alla sua capacità di prevenire la degradazione della

Indirizzo per la corrispondenza:
Nazzarena Malavolta
E-mail: nazzarena.malavolta@aosp.bo.it

superossido dismutasi extracellulare, enzima che svolge un ruolo fondamentale nel proteggere le cellule dalla tossicità dell'anione superossido (3). Durante i processi metabolici è un importante scavenger di radicali liberi intracellulari, inclusi l'ossido nitrico, i radicali perossilici e idrossilici, gli ioni carbonato e il diossido di azoto. Alcune interessanti evidenze scientifiche suggeriscono la possibilità che l'acido urico possa influenzare favorevolmente le funzioni cognitive, migliorare l'immunità innata e potenziare le difese nei riguardi delle infezioni e dei tumori. Alcuni studi hanno documentato bassi livelli di urato in patologie neurodegenerative, come l'Alzheimer, il Parkinson e la sclerosi multipla, e ciò ha fatto supporre che livelli più elevati potessero essere protettivi nei confronti degli effetti tossici dei radicali liberi (4-6).

Tuttavia altri studi hanno messo in evidenza come elevati livelli di acido urico siano responsabili invece di un'azione ossidante nell'organismo (7, 8). L'apparente paradosso tra gli effetti tossici e protettivi dell'acido urico è supportato dall'evidenza clinica che i composti antiossidanti possono diventare pro-ossidanti in certe situazioni, in particolare quando sono presenti nel sangue a livelli molto elevati. Si è osservato che l'iperuricemia si associa a patologie cardiovascolari, stroke, ipertensione, progressivo danno renale, diabete mellito, insulino resistenza, sindrome metabolica, fibrosi polmonare e persino demenza senile (9-12). L'iperuricemia cronica si comporta in modo non dissimile da fattori di rischio cardiovascolare tradizionali con i quali spesso si associa in una relazione talmente stretta da lasciare supporre l'esistenza di un nesso patogenetico (Figura 1) (13).

Secondo alcuni autori l'incremento dei livelli di acido urico solubile potrebbe rappresentare un precoce marker di insulino resistenza (14). In altri studi su pazienti con diabete mellito di tipo 2 l'associazione tra valori di acido urico e patologia cardiovascolare non si è rivelata altrettanto solida. Uno studio cross-sectional di Panero et al. (15) ha confermato infatti l'associazione tra elevati valori di acido urico e variabili tipiche della sindrome metabolica (obesità, ipertensione, livelli di colesterolo HDL e trigliceridi), tuttavia non si è registrata una correlazione statisticamente significativa con la mortalità cardiovascolare. Gli autori dello studio concludono sostenendo che l'acido urico, nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, costituisca più un marker di sindrome metabolica piuttosto che un effettivo determinante di mortalità cardiovascolare.

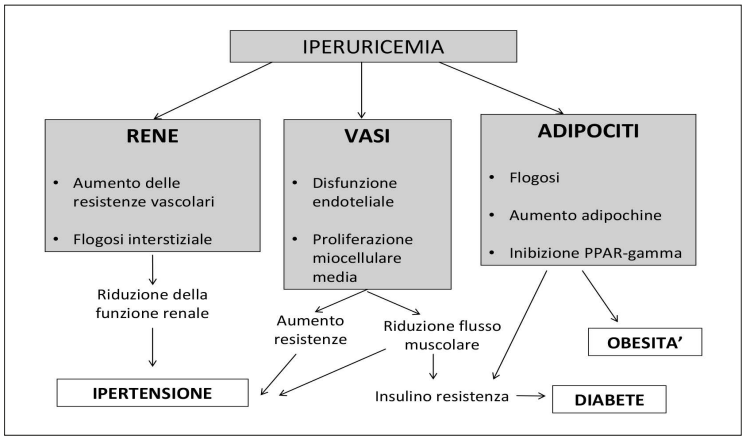

Figura 1 - Ruolo dell'iperuricemia cronica nella patogenesi della sindrome metabolica.

Ciò che è certo è che l'iperglicemia di per sé ha un'importante funzione pro-ossidante, incrementando l'ossidazione delle LDL e attivando il sistema renina-angiotensina-aldosterone, che a sua volta induce stress ossidativo e cascata dei mediatori dell'infiammazione. Questi meccanismi vengono potenziati dall'acido urico, che esercita la propria attività pro-ossidante; dunque l'associazione tra iperuricemia e patologia cardiovascolare potrebbe essere spiegata da questo meccanismo sinergico in questa categoria di pazienti (16).

Recenti studi di randomizzazione mendeliana hanno però mostrato risultati non uniformi sul tema (17, 18). Un recente studio di Fujimura et al. (19) ha mostrato come l'attività plasmatica della xantina ossidoreduttasi (XOR) si associ positivamente con i valori di BMI (body mass index), enzimi epatici e Hba1c (emoglobina glicata), ma negativamente con la funzionalità renale e l'ipertrofia cardiaca. Inoltre il lavoro mostra una curva di associazione a U con elevati valori di BNP (brain natriuretic peptide) e bassa

frazione di eiezione del ventricolo sinistro in rapporto ai valori di acido urico.
Dati i risultati contraddittori attualmente presenti in letteratura, sono certamente necessari ulteriori studi per comprendere meglio il ruolo dell'acido urico nell'organismo e nello specifico nelle patologie cardiovascolari e nella sindrome metabolica.

Meccanismi molecolari di ossidazione e antiossidazione dell'acido urico

Il meccanismo comune a tutte le patologie associate all'iperuricemia è uno squilibrio di ossidoriduzione (20). L'acido urico è un esempio di DAMP (Danger Associated Molecular Pattern), rilasciato in corso di morte cellulare, specialmente in condizioni di danno ipossico-ischemico. Una volta cristallizzato l'acido urico è in grado di attivare l'inflammasoma NLRP3, agisce come molecola pro-ossidante riducendo la disponibilità di ossido nitrico (NO), aumentando la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), stimolando la chemiotassi e attivando i *pathways* nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) e mitogen-activated protein kinase (MAPK). Inoltre i cristalli di acido urico inducono il rilascio di citochine proinfiammatorie come Interleuchina(IL)-1β, secreta a seguito dell'attivazione dell'inflammasoma (21, 22).
Un recente studio di Braga et al. (23) ha dimostrato come l'infiammazione indotta dall'acido urico dipenderebbe dai cambiamenti cellulari dello stato redox e dalla produzione mitocondriale di ROS, in accordo con dati di studi precedenti (24). Questo lavoro ha mostrato come i macrofagi Nlrp3-/- infatti presentino un intrinseco stato redox protettivo e dunque potrebbe essere questa la ragione per la quale questi macrofagi non producono ROS dopo stimolazione con acido urico solubile e LPS. È possibile che il deficit di Nlrp3 prevenga la risposta cellulare all'acido urico, compromettendo l'abilità di produrre ROS sotto stimolo.
Un recente lavoro di Dai et al. (25) ha indagato il ruolo dell'inflammasoma NLRP3 nella formazione di *foam cells* indotte dall'acido urico. Lo studio ha mostrato come la xantina ossidasi sia in grado di indurre la formazione di *foam cells* specialmente mediante l'attivazione del pathway LOX-1 (Lectin-like oxidized low-density lipoprotein (LDL) receptor-1) - NLRP3 sia nelle cellule VSCM (Human vascular smooth muscle cells) che nei macrofagi TPH-1. La formazione di *foam cells* può essere anche indotta direttamente dall'acido urico, esclusivamente attraverso il *pathway* di CD36. Lo studio ha inoltre documentato che l'attivazione di LOX-1 avviene a monte dell'attivazione di NLRP3.
È tuttora motivo di dibattito se non solo i cristalli di urato, ma anche l'urato solubile sia in grado di attivare il complesso dell'inflammasoma e condurre alla produzione di IL-1β. Recentemente Crisan et al. (26) hanno confermato il dato, mostrando un'aumentata produzione citochinica, soprattutto di IL-1β, sia nei pazienti con gotta, sia nei controlli sani dopo pretrattamento delle cellule mononucleate periferiche in vitro con acido urico solubile. Per meglio decifrare il meccanismo mediante il quale l'acido urico induce la produzione di citochine pro-infiammatorie si sono indagati gli effetti sulle citochine antinfiammatorie IL-1Ra (IL-1 receptor antagonist) e IL-10. Le concentrazioni di IL-1Ra si sono rivelate significativamente ridotte nelle cellule trattate con acido urico, mentre i livelli di IL-10 non hanno mostrato variazioni. Questo è indice della capacità dell'acido urico di modulare l'inibizione dell'IL-1, mediante una riprogrammazione epigenetica a carico della metilazione dell'istone, che altera la trascrizione dei geni delle citochine.
Questo meccanismo mediante il quale l'acido urico induce una modulazione delle citochine pro-infiammatorie è di fondamentale importanza anche per la comprensione dell'associazione tra uricemia e malattie metaboliche, e di certo necessita di ulteriori approfondimenti futuri.
Inoltre, a causa di questo meccanismo, i pazienti con iperuricemia potrebbero andare incontro a una maggiore reattività cellulare nei confronti di stimoli acuti infiammatori come infezioni o segnali di pericolo endogeni, e ciò può condurre ad

un esaltato stato auto-infiammatorio e autoimmune (26).

Acido urico e metabolismo osseo

Nonostante l'acido urico rappresenti un possibile fattore di rischio per le malattie cardiovascolari, numerosi studi hanno invece dimostrato come esso possa agire come fattore protettivo nei confronti della perdita di massa ossea.

Esperimenti condotti in vitro hanno mostrato come l'acido urico riduca l'osteoclastogenesi in maniera dose-dipendente (Figura 2) e riduca la produzione di ROS nei precursori degli osteoclasti e induca il differenziamento osteoblastico (27). I ROS infatti oltre a provocare un danno diretto su proteine, lipidi e DNA, possono indurre l'attivazione del fattore di trascrizione FOXO (nucleus of forkhead homeobox type O), con conseguente inibizione della produzione degli osteoblasti per alterazione del pathway Wnt/β-catenina.

Quando i monociti vengono in contatto con i cristalli di urato monosodico vengono fagocitati da granulociti polimorfonucleati. Il pathway dell'IL-1b/IL-1R è fondamentale per lo sviluppo dell'infiammazione indotta dai cristalli di urato. L'IL-1b in vitro stimola fortemente il riassorbimento osseo (28) e non agisce solo up-regolando la produzione e attività di RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), ma anche stimolando l'osteoclastogenesi. Inoltre l'IL-1b aumenta la sintesi di prostaglandine nell'osso, con conseguente amplificazione dello stimolo riassorbitivo, e riduce la neoformazione ossea up-regolando DKK1 (Dickkopf-related protein 1) e sclerostina, che down-regolano l'attività osteoblastica (29).

IL-1β e TNF-α inducono l'espressione della sintetasi inducibile dell'ossido nitrico (iNOS), della cicloossigenasi-2 (COX-2) e il precursore della matrice metallopeptidasi 13 (pro-MMP-13) nei condrociti. Un recente studio di Lai et al. (30) ha mostrato come questi effetti siano inibiti dall'acido urico solubile. Gli autori hanno quindi esaminato gli effetti dei cristalli di urato monosodico sugli stessi parametri e, in contrasto con quanto rilevato per l'acido urico solubile, non hanno riscontrato effetti antinfiammatori o una riduzione dell'espressione delle citochine proinfiammatorie. Inoltre lo studio ha evidenziato come l'acido urico sia in grado di regolare i livelli di mRNA di diverse citochine nelle articolazioni infiammate (IL-6, IL-10, IL-1Ra e IFN-γ), chemochine (CXCL10) e i livelli di enzimi destruenti la cartilagine, come MMP-3, MMP-13, ADAMTS4 (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs 4) e ADAMTS5 (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs 5). In aggiunta l'acido urico esercita un effetto condroprotettivo e antinfiammatorio nei confronti dell'artrite nei modelli murini trattati con acido oxonico, un inibitore dell'uricasi. Questi animali presentavano infatti un minor infiltrato infiammatorio sinoviale, un minor grado di iperplasia sinoviale, minore danno cartilagineo e una più bassa frequenza di erosioni ossee. Gli autori concludono sostenendo come concentrazioni fisiologiche di acido urico ai limiti superiori, nonostante possano rappresentare un fattore di rischio per altre patologie, come le malattie cardiovascolari sopra discusse, sembrerebbero esercitare un effetto protettivo sull'osso (30).

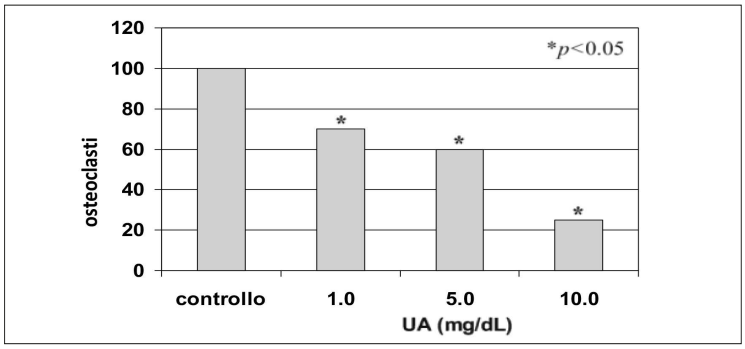

Figura 2 - Effetti dell'acido urico sull'osteoclastogenesi. Concentrazioni crescenti di acido urico hanno un effetto inibitorio dose-dipendente sull'osteoclastogenesi. Modificato da: Ahn SH, Lee SH, Kim BJ, Lim KH, Bae SJ, Kim EH, et al. (27).

Effetti dell'acido urico sull'osso

Il primo studio epidemiologico che ha mostrato il ruolo protettivo di acido urico sul metabolismo osseo è lo studio di Nabipour et al. (31) condotto su una popolazione di uomini di età ≥70 anni: i risultati indicano

che livelli sierici più alti (definiti dal valore medio di 6 mg/dl) di acido urico si associano con valori di Bone Mineral Density (BMD) più elevati in tutti i siti scheletrici misurati, con ridotti livelli di marcatori del riassorbimento osso e con una più bassa prevalenza di fratture vertebrali e non vertebrali.

Simili dati sono stati ottenuti in uno studio condotto su 7.502 donne in postmenopausa, che rappresentano il gruppo più a rischio di osteoporosi e quello più vulnerabile dallo stress ossidativo: un'alta concentrazione di acido urico è stata associata con più alti valori di BMD a livello del rachide lombare e del femore prossimale e con una minore prevalenza di fratture vertebrali (27).

Altri studi (32, 33) hanno confermato il dato, in particolare i livelli sierici di acido urico entro il range fisiologico sono risultati associati in modo significativo alla riduzione di fratture da fragilità non vertebrali e ad aumento della BMD, ma non hanno registrato una minore incidenza di fratture di femore.

Lo studio di Xiao et al. (34) condotto su 385 uomini con età >50 anni ha mostrato un'associazione positiva tra valori di uricemia e BMD lombare, ma non in altri siti anatomici.

Tuttavia, secondo altri studi, l'associazione tra acido urico e BMD nella popolazione generale risulta non significativa dopo aggiustamenti per i più comuni fattori confondenti (35). Anche studi di randomizzazione mendeliana non hanno evidenziato una relazione di causalità tra incremento di acido urico e incremento di BMD (36).

Un lavoro di Muka et al. (37) ha confermato i benefici effetti dell'acido urico sul metabolismo osseo finora illustrati, tuttavia ha anche osservato come l'età e l'intake di vitamina C possano modificare queste relazioni. Lo studio ha evidenziato come l'acido urico risulti protettivo nei confronti della perdita di massa ossea specialmente su popolazioni di individui anziani; i livelli di acido urico infatti incrementano con l'età e ciò potrebbe spiegare perché gli effetti dell'acido urico sul metabolismo osseo siano predominanti nei soggetti anziani.

Vi sono studi in letteratura che sostengono come il supplemento di vitamina C, determinando un effetto uricosurico per aumento della clearance renale di acido urico e riducendo la sintesi di acido urico, comporti riduzione dell'uricemia e benefici sull'osso (38). In contrasto con questi dati, lo studio di Muka et al. ha osservato un effetto sinergico tra vitamina C e acido urico. Intanto vi sono evidenze secondo le quali la vitamina C assunta con la dieta agirebbe diversamente rispetto alla supplementazione, incrementando i valori di acido urico e riducendo la perdita ossea, anche grazie alle sue proprietà antiossidanti (39).

Una recente ed estesa metanalisi di Veronese et al. (40) ha esaminato i valori di BMD, il tasso di osteoporosi e di fratture in soggetti con elevate concentrazioni di acido urico, comparandoli con quelli di soggetti con più bassa uricemia. Lo studio ha confermato come maggiori livelli di acido urico si associno a maggiore BMD e ha proposto alcuni meccanismi esplicativi del fenomeno. In primo luogo gli autori elencano l'azione antiossidante dell'acido urico, come già discusso. Inoltre i livelli di acido urico sono direttamente associati al BMI, che a sua volta sembra essere significativamente associato ai valori di BMD (41). Lo studio ha inoltre mostrato come più elevati valori di acido urico correlino con più bassi livelli di vitamina D, (42) anche se nei soggetti con iperuricemia la funzionalità renale peggiora e si osserva un incremento dei valori di PTH (paratormone), due riconosciuti fattori di rischio per OP e fratture. Anche secondo un precedente studio di Chen et al. (43) su modelli murini l'iperuricemia sopprime l'1-α-idrossilasi, conducendo ad una minore produzione di 1,25(OH)2vitamina D.

Per quanto riguarda i pazienti affetti da gotta recentemente è stato dimostrato che non mostrano un aumentato rischio di fratture non vertebrali e di femore (44). Al contrario, Tzeng et al. (45) ha dimostrato invece come nei pazienti affetti da gotta aumenti il rischio di fratture patologiche, anche in assenza di OP. Uno studio prospettico di Paik et al. (46) invece ha mostrato un modesto aumento del rischio di fratture di femore in donne con storia di gotta, ma non di quello

per le fratture di polso. Una possibile spiegazione per l'aumento del rischio di frattura nei pazienti con artrite gottosa potrebbe essere data dal fatto che gli effetti protettivi sull'osso dell'acido urico vengono persi o sobissati dallo stimolo proinfiammatorio dato dalla gotta; l'infiammazione è causa sia di OP sia di sarcopenia, e questo può spiegare le divergenze esistenti tra gotta e rischio di frattura e iperuricemia e rischio di frattura.

Acido urico e massa muscolare

È noto come un'adeguata massa muscolare si associ ad una migliore qualità dell'osso. I ROS sono in grado di promuovere anche la proteolisi delle miofibrille, producendo così atrofia muscolare (47). Alcuni studi hanno dimostrato che citochine di derivazione muscolare, come IGF1 (insulin-like growth factor 1) e la miostatina regolano il metabolismo osseo mediante una via paracrina ed endocrina, in presenza di un continuo *crosstalk* tra muscolo e osso (48).

Uno studio di Dong et al. (47) ha mostrato come valori più elevati di acido urico siano significativamente associati a più alti indici di massa muscolare, suggerendo la presenza di un'azione diretta dell'acido urico volta a contrastare l'invecchiamento muscolare e la sarcopenia.

Tuttavia sono stati condotti ancora pochi studi sulle interazioni tra acido urico e muscolo scheletrico, associazione certamente da indagare meglio in futuro per arricchire la comprensione di questa particolare relazione.

Acido urico e tessuto adiposo

Oltre al legame tra acido urico, BMD e massa muscolare, sembrerebbe essere presente anche un'associazione tra acido urico e distribuzione del tessuto adiposo. Uno studio di Pirro et al. (49) su una popolazione di donne in età postmenopausale, mai trattate in precedenza per OP, ha mostrato che i valori di acido urico solubile sono negativamente associati ai valori di bALP (fosfatasi alcalina ossea) e CTX (Telopeptide Carbossiterminale del collageno tipo I), mentre non si è riscontrata associazione con i valori di vitamina D attiva. I valori di CTX, inoltre, sono negativamente associati al BMI, alla circonferenza vita, alla massa grassa e al grasso viscerale addominale. Gli autori concludono sostenendo che probabilmente l'associazione positiva tra valori di acido urico e BMD potrebbe risiedere proprio nell'impatto che la distribuzione corporea di grasso esercita su entrambe le variabili.

Questo risultato sembra confermare quelli di precedenti studi di randomizzazione mendeliana, secondo i quali l'acido urico sarebbe una conseguenza, piuttosto che una causa di aumento del BMI (50). L'associazione negativa tra livelli di acido urico e markers del metabolismo osseo suggerisce, secondo gli autori dello studio, che l'acido urico non agisca direttamente sui meccanismi di turnover osseo, ma vi sarebbe la presenza di altri fattori confondenti.

Uno studio di Liu et al. (51) ha evidenziato come un aumento del tessuto adiposo viscerale si associ a una BMD maggiore e ad una migliore microstruttura meccanica dell'osso periferico. Il risultato si è dimostrato non più significativo dopo aggiustamento per BMI e peso corporeo, suggerendo come gli effetti del tessuto adiposo viscerale sullo scheletro siano più da attribuire all'effetto di carico piuttosto che a effetti metabolici. In tal modo sarebbe spiegabile perché siano soprattutto i valori di BMD lombare a risentire degli effetti dell'acido urico: è possibile che il rachide lombare sia influenzato da un maggiore carico meccanico e il rapporto locale tra osteoclasti e osteoblasti sia regolato specialmente da questo fattore, mentre in altri siti questo elemento sia meno importante (52).

Prospettive terapeutiche

Sulla base di tutte queste premesse, uno studio in vitro ha dimostrato come il trattamento con acido urico riduca l'osteoclastogenesi e riduca la produzione di ROS nei precursori degli osteoclasti (53).

Si è anche valutata l'efficacia di farmaci anti IL-1 nella terapia della gotta, con buoni risultati sia nel trattamento dell'attacco gottoso acuto, sia della prevenzione di nuovi attacchi (54). Tuttavia non esistono in letteratura studi che confrontino i miglioramenti in termini di BMD e fratture pato-

logiche nei pazienti in terapia con farmaci anti IL-1.
È noto da precedenti studi come i diuretici tiazidici riducano la perdita ossea (55). Uno studio di Dalbeth et al. (56) ha dimostrato come la BMD e l'uricemia aumentino durante l'utilizzo di idroclorotiazide. Gli autori ipotizzano che gli effetti dell'idroclorotiazide sulla BMD possano essere in parte dovuti a cambiamenti nella concentrazione dell'urato sierico. Inoltre l'articolo pone interrogativi circa il rischio di un'aumentata incidenza di fratture patologiche nei pazienti affetti da gotta in terapia con allopurinolo.
Un lavoro di Orriss et al. (57) ha osservato come l'inibizione dell'attività della xantina ossidasi mediante l'impiego di allopurinolo promuova la differenziazione osteoblastica e la neoformazione ossea.
Un lavoro di Dennison et al. (56) ha osservato un incremento nell'incidenza di fratture patologiche nei soggetti trattati con elevati dosaggi di allopurinolo. Gli autori concludono sostenendo come verosimilmente esista una associazione positiva tra urato sierico e BMD nell'ambito di un *range* normale di uricemia, ma non per livelli molto elevati e non nel contesto di una infiammazione articolare non controllata. Basu et al. (58) sostengono che l'uso di allopurinolo non abbia effetti sul rischio di frattura di femore.
Certamente l'impiego di antiossidanti ha un importante ruolo di prevenzione dell'infiammazione e dell'osteoporosi nei pazienti affetti da gotta (45).

CONCLUSIONI

Gli effetti ossidanti e antiossidanti dell'acido urico sono ancora motivo di dibattito. Le proprietà pro-ossidanti e antiossidanti dell'acido urico sono in relazione al microambiente in cui si trova e, soprattutto, alle concentrazioni che raggiunge. Per livelli ematici cronici ≥6 mg/dl, l'acido urico si comporta come pro-ossidante e può portare alla formazione di cristalli di urato monosodico che si depositano a livello articolare dando origine all'artrite gottosa oltre ad essere fattore di rischio per malattie cardio-nefro-metaboliche.
Studi in vitro hanno dimostrato che l'acido urico riduce l'osteoclastogenesi in maniera dose-dipendente e riduce la produzione di ROS nei precursori degli osteoclasti. Una forte correlazione positiva è stata riportata tra livelli sierici di acido urico e BMD negli uomini e nelle donne in peri e post-menopausa. Tuttavia la letteratura propone dati contrastanti su fratture da osteoporosi e livelli sierici di acido urico e trattamento con allopurinolo. Poiché iperuricemia e osteoporosi sono condizioni molto comuni nel paziente anziano e che tendono ad aumentare con l'età, sono necessari ulteriori studi e approfondimenti per meglio chiarire l'esatta relazione tra acido urico sierico e fratture osteoporotiche.

RIASSUNTO

L'acido urico è una molecola capace di determinare diversi effetti biologici che variano in relazione alle caratteristiche chimiche del microambiente in cui si trova ad agire e che spaziano da una efficace azione antiossidante ad un potente effetto pro-ossidante. Per livelli sierici cronici ≥6 mg/dl, l'acido urico si comporta come pro-ossidante e può portare alla formazione di cristalli di urato monosodico che si depositano a livello articolare dando origine all'artrite gottosa oltre ad essere fattore di rischio per malattie cardio-nefro-metaboliche attraverso uno squilibrio di ossidoriduzione e attraverso la modulazione di citochine pro-infiammatorie. Numerosi studi hanno invece dimostrato come livelli di acido urico ai limiti superiori possano agire come fattore protettivo nei confronti della perdita di massa ossea, riducendo l'osteoclastogenesi in maniera dose-dipendente e la produzione di ROS nei precursori degli osteoclasti e inducendo il differenziamento osteoblastico. Una forte correlazione positiva è stata riportata tra livelli sierici di acido urico e BMD negli uomini e nelle donne in peri e post-menopausa. Tuttavia la letteratura propone dati contrastanti su fratture da osteoporosi e livelli sierici di acido urico e trattamento con allopurinolo. Poiché iperuricemia e osteoporosi sono condizioni molto comuni nel paziente anziano e che tendono ad aumentare con l'età, sono necessari ulteriori studi e approfondimenti per meglio chiarire l'esatta relazione tra acido urico sierico e fratture da fragilità.

Parole chiave: acido urico, rischio cardiovascolare, massa ossea, osteoporosi, fratture da fragilità.
Keywords: *uric acid, cardiovascular risk, bone mass, osteoporosis, fragility fractures.*

BIBLIOGRAFIA

1. Todesco S, Gambari P. Malattie Reumatiche. McGraw-Hill, editor. 2007.
2. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. Proc Natl Acad Sci USA. 1981; 78: 6858-62.
3. Hink HU, Santanam N, Dikalov S, et al. Peroxidase properties of the extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002; 22: 1402-8.
4. Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, Jang WY, Lee NJ, Kim JJ, et al. Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2006; 21: 344-8.
5. de Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Serum uric acid levels and the risk of Parkinson disease. Ann Neurol. 2005; 58: 797-800.
6. Rentzos M, Nikolaou C, Anagnostouli M, Rombos A, Tsakanikas K, Economou M, et al. Serum uric acid and multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg. 2006; 108: 527-31.
7. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. Hypertension. 2003; 41: 1287-93.
8. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 3553-62.
9. Gasse P, Riteau N, Charron S, Girre S, Fick L, Petrilli V, et al. Uric acid is a danger signal activating NALP3 inflammasome in lung injury inflammation and fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179: 903-13.
10. Dai H, Lu S, Tang X, Lu M, Chen R, Chen Z, et al. Combined Association of Serum Uric Acid and Metabolic Syndrome with Chronic Kidney Disease in Hypertensive Patients. Kidney Blood Press Res. 2016; 41: 413-23.
11. Wang H, Jacobs DR, Gaffo AL, Gross MD, Goff DC, Carr JJ. Serum Urate and Incident Cardiovascular Disease: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. PLoS One. 102015.
12. Latourte A, Soumare A, Bardin T, Perez-Ruiz F, Debette S, Richette P. Uric acid and incident dementia over 12 years of follow-up: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2017.
13. Borghi C, desideri G, Grassi G, et al. Progetto CRISTAL (Considerazioni su gotta, acido urico e rischio cardiovascolare). evidenze, aspetti controversi e prospettive future. Sinergie Edizioni Scientifiche 2012.
14. Wei F, Chang B, Yang X, Wang Y, Chen L, Li WD. Serum Uric Acid Levels were Dynamically Coupled with Hemoglobin A1c in the Development of Type 2 Diabetes. Sci Rep. 62016.
15. Panero F, Gruden G, Perotto M, Fornengo P, Barutta F, Greco E, et al. Uric acid is not an independent predictor of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a population-based study. Atherosclerosis. 2012; 221: 183-8.
16. Ren Y, Jin N, Hong T, Mu Y, Guo L, Ji Q, et al. Interactive effect of serum uric acid and total bilirubin for cardiovascular disease in Chinese patients with type 2 diabetes. Sci Rep. 2016; 6: 36437.
17. Keenan T, Zhao W, Rasheed A, Ho WK, Malik R, Felix JF, et al. Causal Assessment of Serum Urate Levels in Cardiometabolic Diseases Through a Mendelian Randomization Study. J Am Coll Cardiol. 2016; 67: 407-16.
18. White J, Sofat R, Hemani G, Shah T, Engmann J, Dale C, et al. Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4: 327-36.
19. Fujimura Y, Yamauchi Y, Murase T, Nakamura T, Fujita SI, Fujisaka T, et al. Relationship between plasma xanthine oxidoreductase activity and left ventricular ejection fraction and hypertrophy among cardiac patients. PLoS One. 2017; 12: e0182699.
20. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. Am J Physiol Cell Physiol. 2007; 293: C584-96.
21. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. J Clin Invest. 2010; 120: 1791-9.
22. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. Nature. 2006; 440: 237-41.
23. Braga TT, Forni MF, Correa-Costa M, Ramos RN, Barbuto JA, Branco P, et al. Soluble Uric Acid Activates the NLRP3 Inflammasome. Sci Rep. 2017.
24. Yang Y, Zhou Y, Cheng S, Sun JL, Yao H, Ma L. Effect of uric acid on mitochondrial function and oxidative stress in hepatocytes. Genet Mol Res. 2016; 15.
25. Dai Y, Cao Y, Zhang Z, Vallurupalli S, Mehta JL. Xanthine Oxidase Induces Foam Cell Formation through LOX-1 and NLRP3 Activation. Cardiovasc Drugs Ther. 2017; 31: 19-27.
26. Crisan TO, Cleophas MC, Oosting M, Lemmers H, Toenhake-Dijkstra H, Netea MG, et al. Soluble uric acid primes TLR-induced proinflammatory cytokine production by human primary cells via inhibition of IL-1Ra. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 755-62.
27. Ahn SH, Lee SH, Kim BJ, Lim KH, Bae SJ, Kim EH, et al. Higher serum uric acid is as-

sociated with higher bone mass, lower bone turnover, and lower prevalence of vertebral fracture in healthy postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013; 24: 2961-70.
28. Yamazaki M, Kawai M, Miyagawa K, Ohata Y, Tachikawa K, Kinoshita S, et al. Interleukin-1-induced acute bone resorption facilitates the secretion of fibroblast growth factor 23 into the circulation. J Bone Miner Metab. 2015; 33: 342-54.
29. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. Nat Rev Drug Discov. 2012; 11: 234-50.
30. Lai JH, Luo SF, Hung LF, Huang CY, Lien SB, Lin LC, et al. Physiological concentrations of soluble uric acid are chondroprotective and anti-inflammatory. Sci Rep. 2017; 7: 2359.
31. Nabipour I, Sambrook PN, Blyth FM, Janu MR, Waite LM, Naganathan V, et al. Serum uric acid is associated with bone health in older men: a cross-sectional population-based study. J Bone Miner Res. 2011; 26: 955-64.
32. Lane NE, Parimi N, Lui LY, Wise BL, Yao W, Lay YA, et al. Association of serum uric acid and incident nonspine fractures in elderly men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. J Bone Miner Res. 2014; 29: 1701-7.
33. Makovey J, Macara M, Chen JS, Hayward CS, March L, Seibel MJ, et al. Serum uric acid plays a protective role for bone loss in peri- and postmenopausal women: a longitudinal study. Bone. 2013; 52: 400-6.
34. Xiao J, Chen W, Feng X, Liu W, Zhang Z, He L, et al. Serum uric acid is associated with lumbar spine bone mineral density in healthy Chinese males older than 50 years. Clin Interv Aging. 2017; 12: 445-52.
35. Zhang D, Bobulescu IA, Maalouf NM, Adams-Huet B, Poindexter J, Park S, et al. Relationship between serum uric Acid and bone mineral density in the general population and in rats with experimental hyperuricemia. J Bone Miner Res. 2015; 30: 992-9.
36. Xiong A, Yao Q, He J, Fu W, Yu J, Zhang Z. No causal effect of serum urate on bone-related outcomes among a population of postmenopausal women and elderly men of Chinese Han ethnicity--a Mendelian randomization study. Osteoporos Int. 2016; 27: 1031-9.
37. Muka T, de Jonge EA, Kiefte-de Jong JC, Uitterlinden AG, Hofman A, Dehghan A, et al. The Influence of Serum Uric Acid on Bone Mineral Density, Hip Geometry, and Fracture Risk: The Rotterdam Study. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101: 1113-22.
38. Juraschek SP, Miller ER, 3rd, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63: 1295-306.
39. Sahni S, Hannan MT, Gagnon D, Blumberg J, Cupples LA, Kiel DP, et al. High vitamin C intake is associated with lower 4-year bone loss in elderly men. J Nutr. 2008; 138: 1931-8.
40. Veronese N, Carraro S, Bano G, Trevisan C, Solmi M, Luchini C, et al. Hyperuricemia protects against low bone mineral density, osteoporosis and fractures: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Invest. 2016; 46: 920-30.
41. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2005; 16: 1330-8.
42. Veronese N, Bolzetta F, De Rui M, Maggi S, Noale M, Zambon S, et al. Serum uric acid and incident osteoporotic fractures in old people: The PRO.V.A study. Bone. 2015; 79: 183-9.
43. Chen W, Roncal-Jimenez C, Lanaspa M, Gerard S, Chonchol M, Johnson RJ, et al. Uric acid suppresses 1 alpha hydroxylase in vitro and in vivo. Metabolism. 2014; 63: 150-60.
44. Kim SC, Paik JM, Liu J, Curhan GC, Solomon DH. Gout and the Risk of Non-vertebral Fracture. J Bone Miner Res. 2017; 32: 230-6.
45. Tzeng HE, Lin CC, Wang IK, Huang PH, Tsai CH. Gout increases risk of fracture: A nationwide population-based cohort study. Medicine (Baltimore). 2016; 95: e4669.
46. Paik JM, Kim SC, Feskanich D, Choi HK, Solomon DH, Curhan GC. Gout and Risk of Fracture in Women: A Prospective Cohort Study. Arthritis Rheumatol. 2017; 69: 422-8.
47. Dong XW, Tian HY, He J, Wang C, Qiu R, Chen YM. Elevated Serum Uric Acid Is Associated with Greater Bone Mineral Density and Skeletal Muscle Mass in Middle-Aged and Older Adults. PLoS One. 2016; 11: e0154692.
48. Jaspers R, Bravenboer N. Biochemical interaction between muscle and bone: a physiological reality? Clin Rev Bone Miner Metab. 2014; 12: 27-43.
59. Pirro M, Mannarino MR, Bianconi V, De Vuono S, Sahebkar A, Bagaglia F, et al. Uric acid and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women: the link lies within the fat. Osteoporos Int. 2017; 28: 973-81.
50. Lyngdoh T, Vuistiner P, Marques-Vidal P, Rousson V, Waeber G, Vollenweider P, et al. Serum uric acid and adiposity: deciphering causality using a bidirectional Mendelian randomization approach. PLoS One. 2012; 7: e39321.
51. Liu CT, Broe KE, Zhou Y, Boyd SK, Cupples LA, Hannan MT, et al. Visceral Adipose Tissue Is Associated With Bone Microarchitecture in the Framingham Osteoporosis Study. J Bone Miner Res. 2017; 32: 143-50.
52. Goldring SR. The osteocyte: key player in

regulating bone turnover. RMD Open. 2015; 1 (Suppl. 1): e000049.
53. Baek SY, Lee J, Lee DG, Park MK, Kwok SK, Cho ML, et al. Ursolic acid ameliorates autoimmune arthritis via suppression of Th17 and B cell differentiation. Acta Pharmacol Sin. 2014; 35: 1177-87.
54. Schlesinger N. Anti-interleukin-1 therapy in the management of gout. Curr Rheumatol Rep. 2014; 16: 398.
55. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, Clearwater JM, Horne AM, Evans MC, et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. Am J Med. 2000; 109: 362-70.
56. Dalbeth N, Gamble GD, Horne A, Reid IR. Relationship Between Changes in Serum Urate and Bone Mineral Density During Treatment with Thiazide Diuretics: Secondary Analysis from a Randomized Controlled Trial. Calcif Tissue Int. 2016; 98: 474-8.
57. Orriss IR, Arnett TR, George J, Witham MD. Allopurinol and oxypurinol promote osteoblast differentiation and increase bone formation. Exp Cell Res. 2016; 342: 166-74.
58. Basu U, Goodbrand J, McMurdo ME, Donnan PT, McGilchrist M, Frost H, George J, Witham MD. Association between allopurinol use and hip fracture in older patients. Bone. 2016; 84: 189-93.

Reumatismo, 2017; 69 (S1): 38-43

Il ruolo anti-ossidante della vitamina C sullo scheletro

Anti-oxydative role of vitamin C on bone

A. Falchetti[1, 2], R. Cosso[1]

[1]Centro Hercolani, Bologna e EndOsmet, Villa Donatello, Firenze (Centri S.I.O.M.M.M.S.);
[2]Clinica Villa Alba, Gruppo Villa Maria, Bologna

SUMMARY

Osteoporosis represents the most frequent metabolic bone disorder in the world. It associates to both a decrease of bone strength and fragility fracture. Not many clinical studies have been performed on oxidative stress as a risk factor linked to osteoporosis, as also on antioxidant agents in preventing osteoporosis and reducing the fragility fractures rate, so far. We focus on the possible role that vitamin C, and consequentlythe oxidative stress, may have both on bone metabolism and bone cells. Our aim is to support cultural basis in order to facilitate a growing interest in such a field, encompassing information on chemical, biochemical, molecular and cell biology, and of clinical relevance.

Reumatismo, 2017; 69 (S1): 38-43

INTRODUZIONE

La vitamina C (vit. C), o acido ascorbico, è stata isolata nel 1927 dal biochimico ungherese Albert Szent-Györgyi dal tessuto surrenale.
È una molecola idrosolubile, essenziale, nota per le funzioni anti-scorbuto e antiossidanti nell'uomo e mostra similitudini chimiche con il glucosio. Esiste in 2 forme enantiomere (immagini speculari non sovrapponibili tra loro) e l'enantiomero (5R)-5-[(1S)-1,2-diidrossietil]-3,4-diidrossifurano-2(5H)-one rappresenta la vit. C, spiccatamente acido, con cristalli inodori ed insapori, pH circa 2,5.

Forme pH-dipendenti di vit. C

A pH 7.0, all'incirca quello del plasma, la ***forma predominante*** (99%) è il monoanione ascorbato, seguita da Ascorbico (ASC) e, in concentrazioni molto basse, ascorbato dianione (0,005%). A pH acido, l'ASC è la forma con maggiori concentrazioni.

Sintesi della vit. C

Il glucosio è substrato per la sintesi di vit. C (con l'acido D-glucuronico). La reazione, infatti, inizia con la conversione del D-glucuronato in L-gulonato, principalmente attraverso l'aldeide reduttasi (GR) e con contributo minore da parte dell'aldoso reduttasi (AR) (1). Com'è noto, nell'uomo, ed in altri primati, la reazione di sintesi non si conclude con la produzione di ASC, in quanto il gene codificante la L-gulonolactone ossidasi è in realtà uno pseudogene (*GULO*), inattivo, verosimilmente per comparsa di mutazione, oltre 40 milioni di anni fa, che non ha subito pressione evolutiva. Convinzione standard tra gli scienziati è che il gene *GULO* potesse essere "predisposto" ad essere perso/mutato (pseudogenizzazione) *vs* altri geni, perché produce un enzima, presumibilmente, inutile per altre vie biochimiche. Tuttavia, ci sono ancora domande aperte, in attesa di chiara risposta:

1) perché la mutazione del gene *GULO* non è stata eliminata? Lo scorbuto è fatale!!!;
2) le conseguenze di questa mutazione dovrebbero essere rapide e fatali;
3) e se fosse avvenuta in una popolazione di mammiferi con molta vit. C nella dieta? Non ci sarebbe alcuna conse-

Indirizzo per la corrispondenza:
Alberto Falchetti
E-mail: alberto.falchetti2@alice.it

guenza nel perdere la capacità di farla, mangiando tali cibi.

Dov'è contenuta nei cibi la vit. C?
La vit. C, come ben noto, è largamente presente negli ortaggi e nella frutta, quali gli agrumi (un'arancia o un limone ne contengono circa 50 mg/100 g), kiwi, fragole, ribes nero, le verdure a foglia scura (prezzemolo fresco, peperone verde o rosso, crudo, broccoli, crescione, spinaci crudi e cotti, cavolfiore crudo e cotto, asparagi cotti), pomodori e patate etc., anche se per mantenere attive le sue proprietà, occorrerebbe evitare una cottura prolungata, preferibilmente consumando frutta e verdura fresche, tenute possibilmente al riparo da luce e calore e non congelate.

Fabbisogno giornaliero della vit. C
La Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU), ha stabilito i fabbisogni giornalieri medi in rapporto alla fascia d'età, al sesso, allo stato di gravidanza e all'allattamento: *lattanti* 6-12 mesi 35 mg; *bambini/adolescenti* da 1-3 anni 25 mg, 4-6 anni 30 mg, 7-10 anni 45 mg, maschi 11-14 anni 65 mg, 15-17 anni 75 mg; femmine 11-14 anni 55 mg e 15-17 anni 60 mg; *adulti* maschi 18->75 anni 75 mg; femmine 18->75 anni 60 g; *gravidanza*, 70 mg ed *allattamento*, 90 mg.
Da un punto di vista di assunzione media giornaliera raccomandata: *lattanti* 6-12 mesi 35 mg; *bambini/adolescenti* 1-3 anni 35 mg, 4-6 anni 45 mg, 7-10 anni 60 mg; maschi 11-14 anni 90 mg, femmine 11-14 anni 80 mg, maschi 14-17 anni 105 mg, femmine 14-17 85 mg; *adulti* maschi 18->75 anni 105 mg, femmine 18->75 anni 85 mg, *gravidanza* 100 mg ed *allattamento* 130 mg (www.sinu.it).

Funzioni della vit. C
La vit. C possiede numerose funzioni, importante per la salute in generale.

Reagente chimico
Agisce come potente agente riducente, ora ossidato e ora ridotto, e funziona come sistema di ossidoriduzione cellulare: ASC dona 1 o 2 elettroni in reazioni di ossidoriduzione. Come riducente (con O_2, Fe^{2+} e 2-chetoacido), vit. C attiva gli enzimi prolina- e lisina-idrossilasi. Riduce il metallo-ione di gruppi prostetici enzimatici, mantenendone così l'attività e protegge l'acido folico-reduttasi che condiziona il passaggio da folico a folinico, facilitando rilascio di folico libero, a partire dai suoi coniugati, negli alimenti. Infine, facilita l'assorbimento del ferro, riducendo Fe^{3+} a Fe^{2+}.

Co-fattore enzimatico
Agisce come un fattore importante per:
1) sintesi della carnitina;
2) idrossilazione della prolina collagenica;
3) sintesi di tirosina da fenilalanina;
4) idrossilazione nel metabolismo degli steroidi e degli acidi grassi;
5) amidazione dei peptidi;
6) sintesi di noradrenalina dalla dopamina e serotonina da triptofano.

Nello specifico, è importante ricordare l'Idrossilazione della prolina (e della lisina), necessaria per la formazione di triple eliche stabili del collagene e, quindi, di normale sviluppo osseo. Infatti, la modificazione del collagene di tipo 1 dipende dalla concentrazione di vit. C nel tessuto osseo e richiede un'assunzione regolare e un trasporto attivo efficiente (2).

Fattore antiossidante
In sinergia con l'α-tocoferolo (vit. E), la vit. C forma un sistema antiossidante, proteggendo le cellule contro lo stress ossidativo ed è capace di rigenerare la capacità antiossidante di α-tocoferolo.

Metabolismo della vit. C
Il suo assorbimento avviene nel tratto gastrointestinale, e via via che la concentrazione cresce, questo si riduce d'efficienza fino a valori del 16%. Nel plasma: 90-95% come ASC e 5-10% come didro-ascorbico (DHA). La definizione di valore normale deve essere considerata con tutti i limiti dovuti e si stima compresa tra 0,6-1,4 mg/dl (34-79 mmol/l).
A tutt'oggi, la concentrazione di vit. C nei neutrofili è ritenuto l'indicatore più attendibile, anche se tale concentrazione non

riflette accuratamente quella nel muscolo scheletrico.
(≥50 μmol/L, sufficienti per saturare il muscolo). È immagazzinata nei tessuti, in prevalenza surrene e fegato. La quota plasmatica non immagazzinata, è eliminata con le urine, sia nella sua forma non metabolizzata che come ossalato. Per assunzioni superiori ad 1 g/die, la maggior parte è eliminata come tale e solo l'1% sotto forma di ossalato.

Cause principali di carenza di vit. C
Possono essere suddivise in primitive e secondarie. Carenza primitiva la si ha, generalmente, per avversione ad alcuni alimenti o per diete inappropriate, mentre le seguenti sono le cause principali di carenza secondaria:
– Malattie gastro-intestinali
– Gravidanza/Allattamento
– Tireotossicosi
che determinano un aumento del fabbisogno
– Malattie infiammatorie acute/croniche
– Interventi chirurgici, ustioni
in cui il fabbisogno è ancor più aumentato, anche rispetto a quelle precedentemente elencate.
– Diarrea: aumenta le perdite fecali
– Acloridria: ne riduce l'assorbimento.
– Eccesso di calore o di freddo: aumentano l'escrezione urinaria della vit. C.
– Calore (sterilizzazione o cottura) può distruggere la vit. C nei cibi.

Meccanismi di trasporto della vit. C: meccanismi di afflusso e di efflusso
Il trasporto di ASC negli enterociti avviene via il canale sodio-dipendenti SVCT1, accoppiato a Na^+/K^+ ATPasi di membrana. In corso di limitato apporto di ASC alla cellula, il trasporto avviene attraverso un atro canale sodio-dipendente, SVCT2 (basolaterale), collegato anch'esso ad una Na^+/K^+ ATPasi di membrana. Il DHA entra negli enterociti via trasportatori GLUT, dove DHA viene ridotto ad ASC, per poi uscire e diffondere ai capillari attraverso lo spazio extracellulare.
Una volta nello spazio extracellulare, SVCT1 è più frequente nelle cellule responsabili della distribuzione tissutale di ASC, mentre SVCT2 è più frequente nei tessuti con fornitura costante di ASC, anche in carenza di vit. C (3).

Vit. C ed osso
È ben noto che lo scorbuto (carenza di vit. C) si associ a riduzione della BMD e del BMC nelle cavie, in particolare durante le fasi di maturazione scheletrica. L'effetto negativo della sua carenza sul picco di massa ossea persiste nella vita adulta.

Anomalie ossee associate a carenza di vit. C
– Cartilagine d'accrescimento più sottile
– Trabecole più sottili
– Aumentato riassorbimento osseo
– Ridotta differenziazione degli OBL a partire dalle cellule staminali mesenchimali (MSC)
– Ridotta sintesi collagene, osservabile a livello delle epifisi prossimali tibiali (4).
Sia negli animali che nell'uomo, è stata descritta un aumento dell'attività della fosfatasi alcalina, si è confermata necessaria per la formazione del collagene di tipo I e per l'espressione di marcatori di mineralizzazione (5-7). Nel modello animale, una dieta con ridotto/assente ASC è associata a riduzione di:
– BMC femorale
– BMD al femore totale
– contenuto di OH-Pro
– formazione di collagene
con dismorfismo della cartilagine d'accrescimento della metafisi prossimale tibiale (8).

Meccanismi maggiori di trasporto di vit. C nelle cellule ossee
A livello delle cellule osteoblastiche (OBL), così come di quelle muscolari scheletriche, la vit. C, come DHA, è trasportata internamente da GLUT1, con meccanismo a 3 passaggi, sintesi di energia-indipendente (tipo A). DHA non è carico a pH fisiologico e questo aumenta la sua capacità di diffondere attraverso la membrana plasmatica e il trasporto al citoplasma attraverso GLUT. È interessante ricordare che Insulina e IGF-1 stimolano il riciclo della vit. C e l'accumu-

lo di ASC nelle cellule OBL (9). Insulina e IGF-1 aumentano l'assorbimento di DHA negli OBL via GLUT e la potenza dell'insulina nel far assorbire DHA dipende dalla mediazione con il suo recettore (IR). DHA è ridotto ad ASC negli OBL e mantiene alta la concentrazione intra-cellulare di ASC disponibile per la sintesi di collagene. Questo meccanismo lascia aperta delle ipotesi:

1) un ridotto assorbimento DHA può essere alla base dell'osteopenia associata al diabete melliti di tipo 1 (DM1)?;
2) livelli citotossici di DHA, riducono il trasporto e sono responsabili dell'inibizione competitiva da parte di aumentate concentrazioni di glucosio con accumulo nel fluido extracellulare?

Carenza di vit C ed osso: studi su modelli animali

La carenza di vit. C, a livello delle cellule ossee, è stata dimostrata determinare:

1) un'aumentata osteoclastogenesi, RANK-mediata (10);
2) un'accelerata perdita di massa ossea che induce un aumento dell'espressione di PPAR-γ in un modello di topi knock-out per SMP30, proteina marcatrice di senescenza cellulare (11). Potrebbe ASC avere un ruolo anche nella soppressione d'attività degli OCL per un effetto "scavenger" diretto di specie reattive dell'O_2?;
3) riduce la vitalità degli OBL (in condizioni di regolare disponibilità, l'effetto della vit. C è in sinergia con la vit. E) (12) e una concentrazione di ASC di 50 microgrammi/ml si associa ad un aumento ottimale della differenziazione osteoblastica (13).

Studi in vitro su osteoblasti murini, hanno descritto un aumento statisticamente significativo dell'espressione genica, gene del collageno di tipo 1, in risposta ad ASC, ma non al picnogenolo, altro potente antiossidante naturale estratto della corteccia di pino marittimo francese, suggerendo uno specifico ruolo trascrizionale per ASC (1). È stato anche suggerito che un'importante riduzione di ASC si associa ad una perdita ossea da ridotti steroidi sessuali, significativamente peggiore (1). Sempre nello studio di Gabbay KH et al. (1), lo studio istologico di biopsie ossee in topi femmina topi femmina wild type (WT) e knock out per l'aldeide reduttasi (GRKO), tappa limitante la sintesi di vit. C nel topo, ha mostrato un ridotto spessore diafisario e metafisario dell'osso corticale e uno strato sottile di osso trabecolare (Tb) alla piastra di crescita, accumulo di OBL distrofici sottoperiostei e lungo il tessuto trabecolare, con fratture ossee spontanee. Un altro effetto positivo della vit. C è stato dimostrato attraverso un'aumentata proliferazione di OBL-like bovini in coltura primaria (concentrazioni diverse di ASC nel mezzo di coltura), riconfermando anche che la vit. C aumenta la sintesi del collagene di tipo 1 (12). Sempre in studi con modelli murini, la delezione genica di enzimi coinvolti nella sintesi di vit. C comporta insorgenza precoce di osteoporosi (14).

Studi clinici

Buona parte degli studi clinici che hanno valutato il rapporto tra vit. C e salute dell'osso hanno dimostrato una correlazione positiva con la BMD a più siti e/o associazione con ridotto rischio di fratture, BMD-indipendente e lo studio KNANHES IV, 2009 conclude che un'assunzione dietetica della vit. C è stata positivamente associata con la BMD in donne in post-menopausa e una sua inadeguata assunzione potrebbe aumentare il rischio di osteoporosi (15). Uno studio condotto sulla coorte del Norfolk Study, ha valutato associazioni positive fra valori dietetici e plasmatici di vit. C, parametri ultrasonografici calcaneari e rischio fratturativo in migliaia di soggetti (58% donne in un range di età fra 39-79 anni), seguiti per un follow up medio di 12,6 anni (intervallo 0-16), ha dimostrato che una maggiore assunzione, ma non maggiori concentrazioni plasmatiche, di vit. C associa con aumento delle misure della QUS calcaneare in maschi e femmine e maggiori livelli plasmatici di vit. C sarebbero predittori significativi di ridotto rischio di frattura nei maschi (16). In uno recentissimo studio caso-controllo, basse concentrazioni di vit. C, così come di vit. A ed E, sono

associate con un rischio aumentato di frattura dell'anca, possibilmente mediato attraverso il "bone turnover" (*www.ClinicalTrials.gov. NCT01738776* e *ClinicalTrials.gov. NCT01009268*) (17).

CONCLUSIONI

Nonostante i recenti risultati degli studi clinici sopra citati, esistono ancora incertezze e limiti sul reale ruolo della vit. C nella salute dello scheletro che possiamo così riassumere:

1) impossibilità nel determinare quale sia l'intake giornaliero adeguato di vit. C, nella dieta, da raccomandare per la salute dell'osso nell'uomo;
2) quali siano le esatte proprietà farmacocinetiche della vit. C, le sue funzioni nei tessuti (distribuzione e concentrazione) in relazione ad un loro fabbisogno;
3) la distribuzione organo-specifica della vit. C non è completamente nota;
4) quali siano le dosi fisiologiche e quali quelle farmacologiche: via d'assorbimento, effetto pro-Ox/anti-Ox di dosi diverse in funzione della bilancia redox del singolo tessuto.

Le attuali raccomandazioni date in merito all'assunzione di vit. C sono sicuramente valide per prevenire lo scorbuto, ma non necessariamente appropriate per la prevenzione di OP.

TAKE HOME MESSAGES

A. Rapporto vit. C e salute generale: il saldo redox del microambiente interno, è alterato in malattie come obesità, cancro, neurodegenerative, ipertensione, malattie autoimmuni e verosimilmente osteoporosi.
B. Rapporto vit. C ed osso: è complesso, risente anche di fattori genetici, sesso, menopausa, ormoni, terapie, fumo e assunzione di calcio.
C. Dovremmo ispirarci a modelli di nutrienti e non di singoli alimenti/vitamine importanti per l'osso: così potremmo cercare di capire e spiegare i risultati paradossali relativi a singoli nutrienti;
D. Tutti i tessuti hanno bisogno di tutti i nutrienti, compreso lo scheletro;
E. Il ruolo primario della vit. C è nella biosintesi pro-collagene e nella protezione dello stress ossidativo;
F. Buona parte degli studi su vit. C ed osso: correlazione positiva con la con BMD a più siti e/o associazione con riduzione del rischio di fratture, BMD-indipendente;
G. Necessari trial clinici randomizzati, controllati, ben progettati per ottenere indicazioni sulla salute ossea, per un contributo duraturo alla nostra comprensione dell'impatto della vit. C e dei nutrienti sulla salute dell'osso.

RIASSUNTO

L'osteoporosi rappresenta il disordine più frequente del metabolismo osseo nel mondo. Si associa con ridotta forza ossea e rischio per fratture da fragilità. Non sono molti, fino ad oggi, gli studi clinici eseguiti in merito al ruolo dello stress ossidativo come fattore di rischio legato all'osteoporosi, così come al ruolo di agenti antiossidanti nella prevenzione dell'osteoporosi e nella riduzione del tasso di fratture da fragilità. In questo capitolo, ci focalizzeremo sul possibile ruolo che la vitamina C e, conseguentemente, lo stress ossidativo potrebbero avere sul metabolismo e sulle cellule dell'osso. Il nostro scopo è quello di fornire le basi culturali per facilitare un interesse crescente in tale settore, attraverso informazioni chimiche, biochimiche, di biologia cellulare e molecolare e rilevanza clinica.

Parole chiave: vitamina C, salute dell'osso, massa ossea, rischio di frattura, stress ossidativo.
Keywords: *vitamin C; bone health; bone mass; fractue risk; oxydative stress.*

BIBLIOGRAFIA

1. Gabbay KH, Bohren KM, Morello R. et al. Ascorbate synthesis pathway: dual role of ascorbate in bone homeostasis. The Journal of Biological Chemistry, 2010; 285: 19510-20.
2. Peterkofsky B. Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. Am J Clin Nutr. 1991, 54 (Suppl. 6): 1135S-1140S.
3. Figueroa Mendez R, Ribas-Arancibia S. Vita-

min C in Health and Disease: Its Role in the Metabolism of Cells and Redox State in the Brain. Front Physiol. 2015; 6: 397.
4. Tsuchiya H, Bates CJ. Ascorbic acid deficiency in guinea pigs: contrasting effects of tissue ascorbic acid depletion and of associated inanition on status indices related to collagen and vitamin D. Br J Nutr. 1994; 72: 745-52.
5. Sugimoto T, Nakada M, Fukase M et al. Effects of ascorbic acid on alkaline phosphatase activity and hormone responsiveness in the osteoblastic osteosarcoma cell line UMR-106. Calcif Tissue Int. 1986; 39: 171-4.
6. Chan D, Lamande SR, Cole WG, Bateman JF. Regulation of procollagen synthesis and processing during ascorbate-induced extracellular matrix accumulation in vitro. Biochem J. 1990; 269: 175-81.
7. Kipp DE, McElvain M, Kimmel DB et al. Scurvy results in decreased collagen synthesis and bone density in the guinea pig animal model. Bone. 1996; 18: 281-8.
8. Tsunenari T, Fukase M, Fujita T. Bone histomorphometric analysis for the cause of osteopenia in vitamin C-deficient rat (ODS rat). Calcif Tissue Int. 1991; 48: 18-27.
9. Qutob S, Dixon SJ, Wilson JX. Insulin stimulates vitamin C recycling and ascorbate accumulation in osteoblastic cells. Endocrinology. 1998; 139: 51-6.
10. Hie M, Tsukamoto I. Vitamin C-deficiency stimulates osteoclastogenesis with an increase in RANK expression. J Nutr Biochem. 2011; 22: 164-71.
11. Park JK, Lee EM, Kim AY, et al. Vitamin C deficiency accelerates bone loss inducing an increase in PPAR-γ expression in SMP30 knockout mice. Int J Exp Pathol. 2012; 93: 332-40.
12. Urban K, Hohling HJ, Lüttenberg B, et al. An in vitro study of osteoblast vitality influenced by the vitamins C and E. Head Face Med. 2012; 8: 25.
13. Pradel W, Mai R, Gedrange T, Lauer G. Cell passage and composition of culture medium effects proliferation and differentiation of human osteoblast-like cells from facial bone. J Physiol Pharmacol. 2008; 59 (Suppl. 5): 47-58.
14. Zhu LL, Cao J, Sun M et al. Vitamin C prevents hypogonadal bone loss. PLoS One. 2012; 7: e47058.
15. Kim YA, Kim KM, Lim S et al. Favorable effect of dietary vitamin C on bone mineral density in postmenopausal women (KNHANES IV, 2009): discrepancies regarding skeletal sites, age, and vitamin D status. Osteoporos Int. 2015; 26: 2329-37.
16. Finck H, Hart AR, Lentjes MA et al. Cross-sectional and prospective associations between dietary and plasma vitamin C, heel bone ultrasound, and fracture risk in men and women in the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk cohort. Am J Clin Nutr. 2015; 102: 1416-24.
17. Torbergsen AC, Watne LO et al. Micronutrients and the risk of hip fracture: Case-control study. Clin Nutr. 2017; 36: 438-43.

Reumatismo, 2017; 69 (S1): 44-49

A Favore o Contro Vertebroplastica e Cifoplastica: A Favore

Pros and Cons about Vertebroplasty and Kyphoplasty: Pros

A. Nardi[1], L. Ventura[2]

[1]Azienda Sanitaria ULSS 5 Polesana, Rovigo; [2]Azienda Ospedaliera Carlo Poma, Mantova

SUMMARY

Clinical management of acute painful osteoporotic vertebral fractures is conservative (NSM: Not Surgical Management) or submitted to the mininvasive surgery of Vertebral Augmentation (VA). In the scientific community, the choice between the two procedures is still subject of discussion. Although some randomized controlled trials versus sham surgery procedures have indicated the non-superiority of VA, this procedure is becoming more and more common in real life. Lack of strong evidence in favor of VA would seem to counterindicate its use, in relation to sedation, side effects and costs. It is now a consolidated figure that the use of VA is indicated only in the event of NSM failure. As far as VA procedures are concerned, an analysis based on some criticalities in RCTs, on observational-retrospective studies and meta-analysis calls into question what emerges from RCTs. Both procedures of VA, Percutaneous Vertebrolasty (PVP) and Kiphoplasty (BKP) are equivalent, safe, able to provide short-term relief from pain, recovery of motility, improved quality of life, reduction of mortality, restoration of vertebral heights or no deterioration in the degree of deformity; moreover they seem to have a favorable cost / benefit ratio. VA procedures have not shown, however, long-term benefits concerning pain and other clinical outcomes with respect to NSM. The major complications of VA (neurological and vascular) are not frequent and partially surgeon dependent. VA procedures remain a valid option in the treatment of refractory painful vertebral fractures at NSM, but to be effective it is essential to have an accurate selection of patients, taking into account a proper biomechanical evaluation of the spine, an accurate clinical framing of bone fragility, meticulous study of imaging and, finally, a surgeon with proven experience. However, further studies are needed in order to have shared guidelines.

Reumatismo, 2017; 69 (S1): 44-49

PREMESSA

Le fratture vertebrali da compressione o da fragilità (OVCFs) costituiscono la complicanza clinica più frequente dell'osteoporosi; ne è colpita particolarmente la popolazione anziana, nella prevalenza donne. Le OVCFs clinicamente manifeste sono caratterizzate da grave dolore, instabilità vertebrale meccanica, improvviso deterioramento della qualità della vita con aumento significativo della mortalità a medio-lungo termine. Il trattamento della OVCF in acuto deve essere inizialmente sempre di tipo conservativo "not surgical management" (NSM), ossia basato sul riposo a letto, sul controllo farmacologico del dolore e sull'impiego di ortesi. In caso di fallimento del NSM, il trattamento delle OVCFs dolorose può essere chirurgico con ricorso alla "Vertebral Augmentation" (VA), che ha come obiettivi la riduzione del dolore, la stabilizzazione della frattura e prevenire l'ulteriore aggravamento della deformità somatica. La procedura di VA include la Vertebroplastica Percutanea (PVP) e la Cifoplastica (BKP). Nella PVP si inietta all'interno del corpo vertebrale del cemento osseo (PMMA) ad alta pressione, mentre nella BKP l'iniezione del cemento avviene a bassa pressione in una cavità ottenuta gonfiando all'interno del corpo vertebrale un palloncino che successivamente viene rimosso. La BKP, se

Indirizzo per la corrispondenza:
Alfredo Nardi
E-mail: dr.alfredo.nardi@gmail.com

attuata precocemente, sembra anche ridurre il grado di deformità della vertebra fratturata impedendo così l'aggravamento della cifotizzazione e favorendo il mantenimento delle curve fisiologiche del rachide. Da quanto si può ricavare dagli studi in letteratura la PVP e la BKP sono equivalenti per outcomes quali dolore, qualità di vita e comparsa di nuove fratture vertebrali. C'è, invece, consenso unanime nel trattamento con VA delle VCFs dolorose in acuto dovute ad osteonecrosi (Kummel's disease), metastasi osteolitiche ed osteoangiomi estesi; non altrettanto si può dire, invece, per quanto concerne il trattamento delle OVCFs. Attualmente, per mancanza di criteri basati sull'evidenza scientifica (RCTs vs *sham surgery*) non si dispone di dati di superiorità della VA rispetto al NSM in relazione ai principali outcomes clinici considerati negli studi quali dolore rachideo, disabilità, qualità di vita, incidenza di nuove OVCF ed eventi avversi. Per questo motivo, pur essendo le procedure di VA sempre più diffuse e praticate nel mondo, non si dispone ad oggi di chiare Linee Guida/Raccomandazioni da parte di Società Scientifiche e/o Associazioni, che definiscano il loro utilizzo nel trattamento delle OVCFs dolorose in acuto. In letteratura, infatti, sono disponibili soltanto Position Statement (1). La scarsa chiarezza sull'argomento ha fatto sì che la scelta di ricorrere alle procedure di VA, in diverse parti del mondo, ma soprattutto in Italia, sia stata affidata al singolo operatore, che decide basandosi quasi esclusivamente sulla propria personale esperienza. Tale atteggiamento ha portato al formarsi di gruppi di sostenitori e di detrattori con espressioni di "selvaggia cementificazione" da un lato o di dogmatico rifiuto dall'altro.

CONSIDERAZIONI

Se in un confronto fra chi è a favore e chi è contrario alla VA ci si limitasse a considerare soltanto i criteri di evidenza, sicuramente i fautori del contro si troverebbero in una condizione vantaggiosa in quanto dispongono di alcuni studi randomizzati e controllati su PVP verso *sham surgery*. Riteniamo che per la eterogeneità del campione, per il numero elevato di fattori confondenti e per tutta una serie di altri svariati motivi, sia assai improbabile che in un prossimo futuro si possa disporre di RCTs che consentano di chiarire in modo esaustivo a medici e Istituzioni quale siano i pazienti da avviare alla VA o al NSM e con quali criteri. I sostenitori della VA si trovano a motivarne il ricorso solo attingendo da studi osservazionali e retrospettivi, dotati di minori criteri di evidenza rispetto agli RTCs, dall'esperienza personale maturata, priva di criteri di evidenza, e dalle informazioni deducibili dall'imaging.

Prima di considerare i benefici nel trattamento delle OVCFs mediante VA, riteniamo dover fare alcune considerazioni sulle conclusioni degli unici tre RCTs in cui la PVP viene confrontata con la sham surgery. Nello studio di Kallmes (2), pubblicato su NEJM nel 2009, viene riportato un immediato miglioramento dall'intervento su dolore e disabilità (endpoint primari) ma si sottolinea che a 1 e a 12 mesi non vi è alcuna differenza statisticamente significativa. Le conclusioni dello studio sono che la PVP non è di alcuna utilità. Riteniamo, però, che tali conclusioni siano opinabili in base ad alcune considerazioni peraltro condivise dalla letteratura (3, 4):

- le OVCFs nei pazienti reclutati dovevano essersi verificate entro i 12 mesi precedenti. Tale lasso di tempo risulta troppo lungo in quanto durante il reclutamento le fratture potevano trovarsi in fasi più o meno avanzate consolidazione;
- dallo studio non si evince se era stata effettuata in precedenza una valutazione RM per verificare la presenza o meno di edema osseo a carico delle vertebre fratturate;
- la procedura sham, al di là dell'introduzione del cemento, è comunque da considerarsi a tutti gli effetti un atto chirurgico con le implicazioni che ne derivano a livello emotivo.

Anche lo studio di Buchbdinder (5), confronta la PVP con la sham surgery avendo

come endpoint primario la valutazione del dolore (VAS) a 3 mesi e a 2 anni e giunge alle stesse conclusioni. Di particolare interesse, invece, è quanto emerge dallo studio di Clark (6), dal quale si evince che la PVP determina un significativo miglioramento, in termini di riduzione del dolore, rispetto alla procedura sham dove però l'anestesia era stata eseguita con ago sottile e limitata alla cute e non ai tessuti profondi e al periostio. In questo studio altro importante elemento di riflessione è rilevare che tutte le vertebre trattate erano fratturate di recente (meno di 6 settimane) e localizzate al passaggio dorso-lombare, che meccanicamente riveste un ruolo fondamentale. Concludendo, i risultati emersi dal confronto fra PVP e sham surgery non sono da interpretarsi obbligatoriamente solo in senso negativo.

Lo studio FREE (7), trial clinico randomizzato controllato, che considera l'efficacia e la sicurezza della BKP rispetto al NSM nel trattamento delle OVCFs in acuto, evidenzia una netta ed immediata riduzione del dolore, con minor ricorso a farmaci antidolorifici e con più rapido recupero funzionale che si mantiene a 6 e 12 mesi.

Anche nello studio VERTOS II (8), in cui la PVP viene confrontata con il NSM nel trattamento delle OVCFs dolorose in acuto, si evidenzia, in un sottogruppo di pazienti, che la procedura chirurgica è efficace, sicura e in grado di fornire un immediato effetto antalgico, significativamente superiore a quello del NSM, ad un costo accettabile, nonché l'incidenza di nuove VCFs a 11,4 mesi era sovrapponibile.

Il FWG (Fracture Working Group) della IOF e la metanalisi di Liu, che ha preso in considerazione soltanto studi RCT pubblicati dal 2005 al 2010, affermano la superiorità della VA rispetto al NSM sul dolore e sulla qualità di vita nel breve termine ed equivalenza di risultato nel medio termine (6 mesi). Inoltre le procedure di PVP e BKP, sempre con riferimento agli stessi outcomes, sono da considerarsi equivalenti, come confermato dal recente report della task force della American Society for Bone e Mineral Research report (9-11). Il FWG, inoltre, asserisce che il ripristino delle altezze con BKP non sembra apportare alcun reale beneficio clinico (9).

Sebbene il dolore nelle OVCFs in acuto tenda a migliorare progressivamente e spontaneamente, siamo, tuttavia, favorevoli ad un ricorso precoce della VA in alternativa al NSM, quando dolore, disabilità, comorbilità, allettamento, effetti avversi o eccessiva sedazione dall'assunzione di analgesici maggiori (12), rappresentino delle criticità nella gestione clinica del paziente.

Il ricorso alla VA, come proposto da alcuni autori, a distanza di mesi dalla frattura e in relazione alla persistenza del dolore, è, a nostro avviso, non corretto, poiché utilizzato in casi nei quali è presente un'evoluzione sfavorevole nel processo di guarigione della frattura (evoluzione pseudoartrosica). La metanalisi di Taylor, BKP vs NSM, evidenzia come la riduzione del dolore sia superiore nelle OVCFs recenti rispetto a quelle non recenti (13).

Inoltre, contrariamente a quanto affermato dal FWG, riteniamo che il ripristino delle altezze con BKP sia un obiettivo da perseguire nelle OVCFs del passaggio dorsolombare (D12 e L1) e del tratto dorsale medio (D8) in quanto causa di cifotizzazione e scompensi posturali (14) con ripercussioni nel lungo termine su funzionalità respiratoria e digestiva. Ovviamente, condizione indispensabile è che le fratture vertebrali siano recenti e siano state valutate con adeguate tecniche di imaging.

Altro elemento a favore ci proviene dalla meta-analisi di Wei-Hsin Yuan (11) che rileva criteri di superiorità della VA rispetto al NSM per outcomes di funzionalità e qualità di vita.

A favore della VA vanno citati anche i risultati della review di Stevenson (16) riguardanti l'analisi dei parametri di costo-efficacia e di riduzione della mortalità che sembrerebbero essere favorevoli alla VA rispetto al NSM. Questo dato sembra essere confermato anche dallo studio di Takura sulla popolazione giapponese (17).

Ulteriori elementi a favore del ricorso alla VA sono la riduzione dei tempi di ricovero ospedaliero (1 giorno *vs* 13,7), il miglioramento della qualità vita nel breve, medio e lungo termine valutata con varie scale

(ODI, SF36, EQ-5D) e, non ultimo, una più rapida ripresa dell'attività lavorativa. Tali rilievi hanno un ruolo rilevante nel determinare un favorevole rapporto cost/effectiveness delle procedure di VA.

Le complicanze più frequenti della VA sono dovute alla fuoriuscita di cemento (*leakage*) che possono causare danni neurologici e vascolari. Non è stato, invece, confermato l'aumento di incidenza delle fratture vertebrali, incluse quelle contigue (18).

La fuoriuscita di cemento varia nelle casistiche degli studi; è maggiore nella PVP rispetto alla BKP per evidenti motivi legati alla differente metodica (15). Dalla recente metanalisi di Zhan (19) si evince che per evitare la fuoriuscita di cemento sono necessarie una rigorosa selezione del paziente, una strategia individuale che non tenga conto dell'età, del sesso, del tipo di frattura e del livello vertebrale di intervento.

La fuoriuscita posteriore di PMMA può causare danni neurologici rilevanti se invade il canale spinale, mentre rimane asintomatica e priva di complicanze se avviene in altre direzioni, anche se il leakage intradiscale è in grado di deteriorarne l'ambiente biomeccanico e, secondo Lin, rappresentare un fattore favorente per le fratture delle vertebre contigue (20).

La fuga di cemento osseo a livello venoso per interessamento delle vene epidurali o del plesso iliaco-lombare, può essere causa di embolia polmonare o cardiaca (appare non significativo il numero di segnalazioni/case report in rapporto al numero totale di procedure di VA). Per ovviare a tale complicanza viene raccomandato che l'iniezione del PMMA avvenga alla più bassa pressione possibile, specialmente nella PVP.

Va fatto presente che la complicanza embolica è rara (21) nelle OVCFs mentre risulta più frequente nelle VCFs da osteolisi neoplastica poiché sostenuta dalla neoangiogenesi tumorale e che numero e gravità delle complicanze non sono dovute solo alla procedura chirurgica in sé ma sono anche dipendenti dall'operatore. In sintesi le procedure di VA sono da considerarsi "safe" (11, 22).

CONCLUSIONI

Il trattamento delle OVCFs, in pazienti neurologicamente asintomatici con dolore clinicamente controllabile e senza gravi comorbilità, deve inizialmente essere sempre di tipo conservativo. In altre circostanze, invece, allorquando la stabilizzazione si rende necessaria per evitare il collasso del soma vertebrale o l'evoluzione osteonecrotica, la VA può fornire un valido supporto consentendo di ovviare ad interventi di chirurgia maggiore.

Il ricorso alla BKP o ad altre procedure di VA di terza generazione, come ad esempio la KIVA VCF, costituita da un impianto a spirale, o la RF-TVA, che utilizza la radiofrequenza, è indicato soprattutto quando si rende necessario il riallineamento sul piano sagittale per impedire la cifotizzazione del rachide con compromissione della funzionalità respiratoria e digestiva. Le procedure di terza generazione sono anche finalizzate ad ottenere una minor fuoriuscita di cemento. Le complicanze maggiori della VA nel trattamento delle OVCFs sono eventi avversi da considerarsi rari anche se potenzialmente gravi, spesso dovuti ad insufficiente valutazione del paziente e dell'imaging preoperatorio da parte dell'operatore.

Il PMMA è attualmente il materiale di riempimento più utilizzato nelle procedure di VA sia per la sua biocompatibilità sia per il costo contenuto pur presentando alcuni svantaggi quali l'assenza di potenzialità biologica e di osteoinduzione e la rigidità elevata.

Per tali motivi sono allo studio materiali con proprietà osteoconduttive, come il cemento di calcio fosfato, che possono essere riassorbiti e sostituiti da nuovo osso.

Per dirimere il contenzioso nella scelta fra NSM e VA nel trattamento delle OVCFs dolorose in acuto sono necessari ulteriori RCTs meglio strutturati, a maggior numerosità di campione, con endpoints primari e secondari omogenei, e approfondimento sugli effetti biomeccanici delle fratture per acquisire dati con forte evidenza da consentire l'elaborazione di linee guida e fornire alle autorità regolatorie elementi chiari di indirizzo terapeutico.

RIASSUNTO

La gestione clinica delle fratture vertebrali osteoporotiche dolorose in acuto è di tipo conservativo (NSM: Not Surgical Management) oppure demandato a procedure di chirurgia mininvasiva di Vertebral Augmentation (VA). Nella comunità scientifica la scelta fra le due procedure è ancora oggi oggetto di discussione. Nonostante alcuni studi randomizzati controllati versus procedure di sham surgery abbiano indicato la non superiorità della VA, questa procedura risulta essere sempre più diffusa nella real life. La mancanza di evidenze forti a favore della VA sembrerebbe controindicarne l'uso, in relazione anche alla sedazione, agli effetti collaterali ed ai costi. Appare ormai un dato consolidato che il ricorso alla VA sia indicato solo in caso di fallimento del NSM. Per quanto riguarda le procedure di VA, un'analisi basata su alcune criticità negli RCTs, su studi osservazionali-retrospettivi e su metanalisi mette in discussione quanto emerge dagli RCTs. Entrambe le procedure di VA, Vertebrolastica Percutanea (PVP) e Cifoplastica (BKP), sono equivalenti, sicure, in grado di fornire nel breve termine rapido sollievo dal dolore, recupero della motilità, miglioramento della qualità di vita, riduzione della mortalità, ripristino delle altezze vertebrali o non peggioramento del grado di deformità e sembrano dotate di un favorevole rapporto costo/beneficio. Le procedure di VA non hanno dimostrato, invece, benefici a lungo termine per quanto riguarda il dolore e gli altri outcomes clinici rispetto al NSM. Le complicanze maggiori della VA (neurologiche e vascolari) non sono frequenti ed in parte operatore dipendenti. Le procedure di VA rimangono una opzione valida nel trattamento delle fratture vertebrali dolorose refrattarie al NSM ma perché efficaci è necessaria una accurata selezione dei pazienti, che tenga conto di una corretta valutazione biomeccanica del rachide, di un accurato inquadramento clinico della fragilità ossea, di uno studio scrupoloso dell'imaging ed, infine, di un operatore con provata esperienza. Sono necessari, comunque, ulteriori studi perché si possa disporre di linee guida condivise.

Parole chiave: OVFC: Osteoporotic Vertebral Compression Fracture, NSM: Not Surgical Management (=trattamento conservativo), VA: Vertebral Augmentation, PVP: Percutaneus Vertebroplasty, BKP: Balloon Kyphoplasty, PMMA: Polymethylmethacrylate.

Keywords: *OVFC: Osteoporotic Vertebral Compression Fracture, NSM: Not Surgical Management (=trattamento conservativo), VA: Vertebral Augmentation, PVP: Percutaneus Vertebroplasty, BKP: Balloon Kyphoplasty, PMMA: Polymethylmethacrylate.*

BIBLIOGRAFIA

1. Barr JD, Jensen ME, Hirsch JA, et al. Position statement on percutaneous vertebral augmentation: a consensus statement developed by the Society of Interventional Radiology (SIR), American Association of Neurological Surgeons (AANS) and the Congress of Neurological Surgeons (CNS), American College of Radiology (ACR), American Society of Neuroradiology (ASNR), American Society of Spine Radiology (ASSR), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), and the Society of Neuro Interventional Surgery (SNIS). J Vasc Interv Radiol. 2014; 25: 171-81.
2. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. N Engl J Med. 2009; 361: 569-79.
3. Clark W, Lyon S, Burnes J. Trials of vertebroplasty for vertebral fractures**.** N Engl J Med. 2009; 361: 2097-8.
4. Lotz JC. Trials of vertebroplasty for vertebral fractures. N Engl J Med. 2009; 361: 2098
5. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. N Engl J Med. 2009; 361: 557-68.
6. Clark W, Bird P, Gonski P, et al. safety and efficacy of vertebroplasty for acute painful osteoporotic fractures (VAPOUR): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2016: 388: 1408-16.
7. Wardlaw D, et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomized controlled trial. The Lancet. 2009; 373: 1016-24.
8. Klazen C AH, et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in cute osteoporotic vertebral compression fractures (VERTOS II): an opel-label randomized trial. The Lancet. 2010; 376: 1085-92.
9. Boonen S, et all. Balloon kyphoplasty and vertebroplasty in the management of vertebral compression fractures. Osteoporosis International. 2011; 22: 2915-34.
10. Liu J, Li X, Tang D, et al. Comparing pain reduction following vertebroplasty and conservative treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: a meta-analysis of randomized controlled trials. Pain Physician. 2013; 16: 455-64.
11. Rodriguez AJ, Fink HA, Mirigian L, et al. Pain, quality of life, and safety outcomes of kyphoplasty for vertebral compression fractures: report of a task force of the American

Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2017 May 17. (Epub ahead of print).
12. Baerlocher M. et al. for the Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee.Quality improvement guidelines-for vertebroplasty. JVIR 2014; 25: 165-70.
13. Taylor RS, Fritzell P, Taylor RJ. Balloon kyphoplasty in the management of vertebral compression fractures: an updated systematic review and meta-analysis. Eur Spine J. 2007; 16: 1085-100.
14. Nardi A, Ventura L. The importance of mechanics in the pathogenesis of fragility fractures of the femur and vertebrae; Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. 2010; 7: 130-4.
15. Wei-Hsin Yuan, et al. Vertebroplasty and balloon kyphoplasty versus conservative treatment for osteoporotic vertebral compression fractures. Medicine (Baltimore). 2016; 95: e4491. Published online 2016 Aug 7.
16. Stevenson M, et al. Percutaneous vertebroplasty and percutaneous balloon kyphoplasty for the treatment of osteoporotic vertebral fractures: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technology Assessment. 2014; 18: ISSN 1366-5278.
17. Takura T, Yoshimatsu M, Sugimori H, Takizawa K, Furumatsu Y, Ikeda H, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Percutaneous Vertebroplasty for Osteoporotic Compression Fractures.
18. Klazen CA, et al. Percutaneus vertebroplasty is not a risk factor for new osteoporotic compression fractures: results from VERTOS II. AJNR Am J Neuroradiology. 2010; 31: 1447-50.
19. Zhan Y, Jiang J, Liao H, Tan H, Yang K. Risk Factors for Cement Leakage After Vertebroplasty or Kyphoplasty: A Meta-Analysis of Published Evidence.
20. Lin EP, Ekholm S, Hiwatashi A, et al. Vertebroplasty: cement leakage into the disc increases the risk of new fracture of adjacent vertebral body. AJNR Am J Neuroradiol. 2004; 25: 175-80.
21. Padovani B, Kasriel O, Brunner P, Peretti-Viton P. Pulmonary embolism caused by acrylic cement: a rare complication of percutaneous vertebroplasty. AJNR Am J Neuroradiol. 1999; 20: 375-7.
22. Jensen ME, McGraw JK, Cardella JF, Hirsch JA. Position statement on percutaneous vertebral augmentation: a consensus statement developed by the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, Society of Interventional Radiology, American Association of Neurological Surgeons/ Congress of Neurological Surgeons, and American Society of Spine Radiology. J Vasc Interv Radiol. 2009; 20: S326-31.

Reumatismo, 2017; 69 (S1): 50-53

A Favore o Contro Vertebroplastica e Cifoplastica: Contro

Pros and Cons about Vertebroplasty and Kyphoplasty: Cons

M. Mazzantini, O. Di Munno

U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Pisa, Direttrice: Prof.ssa Marta Mosca

SUMMARY

Fragility vertebral fractures are the most common bone fractures occurring in osteoporotic patients. Standard therapy of these fractures consists of rest, analgesia and mobilisation, and is often poorly tolerated in elderly people, with the adverse effects of analgesia and immobilisation leading to associated health problems (poor cognition, increased risk of falls, constipation and nausea). Percutaneous treatment of these types of fractures consists of bone cement augmentation: vertebroplasty consists in the injection of a cement, usually methylmetacrilate, into the fractured vertebra, and kyphoplasty consists in the creation of a void that is then filled with the cement, in an attempt to partially restore vertebral body height. Vertebroplasty and kyphoplasty are increasingly used procedures to alleviate pain and improve mobility in fracture osteoporotic patients, although their effectiveness has not been proven soundly by randomized controlled trials. Moreover, adverse events such as pulmonary and intracardiac embolisms contradict the generally held belief that these procedures are safe. Therefore, both the procedures should be confined to the strict indication of the available guidelines: osteoporotic patients with significant pain or side effects after conservative measures. This review summarizes the rationale against the early and widespread use of vertebroplasty and kyphoplasty currently seen in clinical practice.

Reumatismo, 2017; 69 (S1): 50-53

EFFICACIA

La vertebroplastica e la cifoplastica sono procedure chirurgiche. In quanto tali, i loro benefici in termini di riduzione del dolore, miglioramento della funzione motoria e della qualità di vita dovrebbero essere valutati in studi randomizzati e controllati verso *sham surgery*, unica metodologia che consente di ovviare agli effetti *placebo* conseguenti a anestesia, ferita chirurgica, trattamento pre- e post-operatorio e alla percezione del paziente di avere subito un vero e proprio trattamento chirurgico. Ci sono effettivamente tre studi così condotti, tutti riguardanti la vertebroplastica (1-3). Nello studio di Kallmes (1), sono stati arruolati 131 pazienti con fratture vertebrali da fragilità entro 1 anno dalla loro comparsa, 68 dei quali avviati alla vertebroplastica e 63 alla procedura *sham*, eseguita ovviamente in modo da non poter essere percepita dal paziente come tale. Entrambi i gruppi hanno avuto un immediato miglioramento nelle misure di disabilità e di dolore dopo l'intervento; dopo 1 mese dall'intervento, non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa nei due parametri scelti come *endpoint* primari, ovvero nel punteggio del Roland-Morris Disability Questionnaire e nella intensità del dolore su una scala 0-10. Ugualmente, nessuna differenza tra gruppi è stata rilevata nella prosecuzione a 1 anno dello studio (4). Gli Autori hanno quindi concluso che la vertebroplastica non offre un miglioramento significativo del dolore e della disabilità. Il secondo studio, di Buchbdinder (2), ha incluso 78 pazienti con fratture vertebrali da fragilità entro 1 anno dal loro verificarsi, di cui 38 randomizzati alla vertebroplastica e 40 alla *sham surgery*. Il parametro scelto come *endpoint* primario era la valutazione del dolore su scala 0-10 3 mesi dopo l'intervento. In entrambi i gruppi è stata rilevata una significativa riduzione del dolore

Indirizzo per la corrispondenza:
Maurizio Mazzantini
E-mail: mmazzant@int.med.unipi.it

durante il *follow up*, ma nessuna differenza significativa tra i due gruppi è emersa a 3 mesi, e nessuna differenza è stata rilevata nel prolungamento dello studio a 2 anni (5). Il terzo studio, di Clark (3), ha arruolato 120 pazienti con fratture vertebrali da fragilità di recente insorgenza, meno cioè di 6 settimane (in realtà, il 79% dei pazienti aveva una frattura vertebrale da meno di 3 settimane), dei quali 61 avviati alla vertebroplastica e 59 ad una procedura chirurgica simulata, durante la quale - a differenza degli studi precedenti - l'anestesia era confinata alla cute e non ai tessuti profondi ed al periostio vertebrale, e nessun ago di grosso calibro è stato inserito fino al periostio vertebrale. Il parametro scelto come *endpoint* primario è stato la proporzione di pazienti con dolore inferiore a 4, su una scala numerica 0-10, 14 giorni dopo l'esecuzione della procedura; il gruppo trattato con vertebroplastica ha mostrato un significativo miglioramento del dolore rispetto alla procedura simulata, col 44% dei pazienti con dolore inferiore a 4, contro il 21% dell'altro gruppo (p=0.01). Gli Autori concludono che la vertebroplastica è superiore ad un intervento placebo nel ridurre il dolore da fratture da fragilità di durata inferiore e 6 settimane. Il limite principale di questo studio, tra gli altri, è rappresentato dalla non generalizzabilità dei risultati: la grande maggioranza dei pazienti aveva infatti fratture recentissime. Del resto, una analisi dei sottogruppi ha mostrato che l'efficacia della vertebroplastica si limitava alle vertebre della giunzione dorso-lombare ed a quelle con meno di 3 settimane di durata.

Nessuno studio ha comparato la cifoplastica ad una procedura *sham*.

SICUREZZA

La vertebroplastica e la cifoplastica sono procedure chirurgiche che prevedono sedazione cosciente, anestesia di superficie e neuro-leptoanalgesia, solitamente con lidocaina e fentanyl. Questi ultimi possono provocare alterazioni del ritmo e dell'inotropismo cardiaco e depressione dell'attività respiratoria, specialmente in soggetti con preesistenti patologie di tali organi, come spesso nella popolazione anziana e osteoporotica.

Oltre a ciò, il tipo più importante di eventi avversi a seguito di tali procedure è rappresentato dalla fuoriuscita del cemento liquido iniettato nel corpo vertebrale. Se la fuoriuscita avviene posteriormente, questa può facilmente produrre stenosi del canale spinale, compressione midollare o compressione radicolare, talora con la necessità della sua rimozione chirurgica; se avviene superiormente o inferiormente entro un disco intervertebrale, può rappresentare un forte elemento di rischio di frattura per le vertebre contigue (6); inoltre, il cemento può facilmente raggiungere la circolazione venosa sistemica tramite le vene epidurali o le vene del plesso ilio-lombare, e da qui migrare centralmente nelle sezioni destre del cuore e nelle arterie polmonari, oppure, più raramente, nella circolazione arteriosa aortica se esiste una anomala comunicazione atriale tra i due sistemi.

Gli eventi legati alla embolizzazione del cemento non sono rari, dal momento che in letteratura ne è riportata una frequenza fino al 26% dei pazienti trattati (7, 8).

Fortunatamente, nella grande maggioranza dei casi i pazienti restano asintomatici e molti emboli di cemento sono riscontrati incidentalmente in esami radiologici successivi (3).

Tuttavia, se si verifica la fuoriuscita di rilevanti quantità di cemento, può verificarsi una embolia polmonare sintomatica, specialmente se complicata da trombosi secondaria; oppure, se il frammento di metilmetacrilato si ferma nelle sezioni destre ed è già solidificato (avendo sostato e assunto una forma a bastoncino appuntito nel plesso venoso perivertebrale), con la sua estremità acuminata può perforare il cuore, solitamente nella sua parte più debole, l'atrio. Si tratta di eventi potenzialmente mortali. I casi in letteratura sono numerosi, ed è verosimile ritenere che per vari motivi - alcuni facilmente intuibili - solo una parte degli eventi avversi di tal genere venga segnalata. Limitandoci alla embolizzazione intracardiaca e alla perforazione cardiaca, con o senza concomitante embolia polmonare,

sono rilevabili in letteratura - esaminata fino al giugno 2017 - 25 casi, di cui 15 negli ultimi 5 anni. Si tratta di embolizzazioni intracardiache avvenute dopo vertebroplastica (19 casi) e cifoplastica (6 casi); non è possibile stimare la frequenza relativa. Una descrizione accurata di tali segnalazioni è fornita nella recente *review* di Hatzantonis (9). Di particolare preoccupazione è la segnalazione che la embolizzazione intracardiaca di cemento può avvenire anche a distanza di 2, 5, 24 o 60 mesi dopo la procedura di vertebroplastica (10-13), evidentemente a seguito di distacco di materiale dal plesso perivertebrale. Ne consegue che tutti i pazienti nei quali si sia visualizzato *leakage* perivertebrale di cemento durante il monitoraggio intraoperatorio dovrebbero essere seguiti successivamente con molta attenzione e informati della possibilità di una embolizzazione intracardiaca anche tardiva.

INDICAZIONI E LINEE GUIDA

Esiste un consenso ampio (14, 15) nel limitare l'applicazione di vertebroplastica e cifoplastica a due sole condizioni non neoplastiche. La prima è rappresentata da dolore da fratture osteoporotiche refrattario al trattamento medico.

Il fallimento della terapia medica è definito dalla circostanza in cui non si ha, o si ha minimo miglioramento del dolore dopo somministrazione di analgesici per almeno 3 settimane, oppure si ottiene un adeguato controllo del dolore, ma con dosi di analgesici maggiori tali da causare sedazione eccessiva o insostenibili effetti collaterali. La seconda indicazione è rappresentata da dolore da fratture vertebrali associate a osteonecrosi (malattia di Kummel); l'osteonecrosi lascia un vuoto all'interno del copro vertebrale, per cui un consolidamento della vertebra risulta impossibile ad ottenersi spontaneamente.

Pazienti con fratture vertebrali asintomatiche o scarsamente sintomatiche, così come pazienti il cui dolore si riduce significativamente sotto terapia medica conservativa, non debbono essere considerati in alcun modo candidati alla vertebroplastica e alla cifoplastica. Inoltre, fratture vertebrali da fragilità da causa diversa dall'osteoporosi (ad esempio, grave carenza di vitamina D o osteomalacia di qualunque causa) non debbono mai rappresentare una indicazione a tali procedure. Infine, fratture vertebrali recenti, insorte da meno di 4-6 settimane, non possono essere di regola considerate candidate a vertebroplastica e cifoplastica, perché nella quasi totalità tali fratture continuano a provocare dolore durante un così breve tempo.

Le incertezze su benefici e sicurezza di vertebroplastica e cifoplastica sono tali che nessuna società scientifica ne raccomanda l'impiego. Al contrario, ve ne sono molte che non ne raccomandano affatto l'impiego o lo limitano a situazioni definite, sempre con debole forza di raccomandazione (16, 17), o che sottolineano che i vantaggi clinici sono probabilmente non significativi e che pertanto sono necessarie maggiori evidenze ottenute da studi di elevata qualità prima di esprimere un giudizio definitivo (18).

RIASSUNTO

Le fratture vertebrali da fragilità sono la più comune frattura da osteoporosi. La terapia usuale di tali fratture è costituita da riposo, uso di analgesici, di corsetti e terapia fisica, talora nel complesso non efficaci o tollerati. La vertebroplastica e la cifoplastica sono procedure percutanee volte alla stabilizzazione del corpo vertebrale fratturato. Entrambe sono sempre più diffusamente impiegate, con lo scopo di ridurre il dolore e migliorare la mobilità dei soggetti fratturati, anche se non vi è una robusta evidenza scientifica a loro favore. Questa review intende sottolineare il razionale contro l'impiego diffuso e precoce di tali procedure, come avviene ai nostri giorni.

Parole chiave: vertebroplastica, cifoplastica, studi randomizzati controllati, sicurezza, linee guida.
Keywords: *vertebroplasty, kyphoplasty, randomized controlled trials, safety, guidelines.*

BIBLIOGRAFIA

1. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. N Engl J Med. 2009; 361: 569-79.
2. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. N Engl J Med. 2009; 361: 557-68.
3. Clark W, Bird P, Gonski P, et al. safety and efficacy of vertebroplasty for acute painful osteoporotic fractures (VAPOUR): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet .2016: 388: 1408-16.
4. Comstock BA, Sitlani, CM, Jarvik JG, Heagerty PJ, Turner JA, Kallmes DF. Investigational vertebroplasty safety and efficacy trial (INVEST): Patient-reported outcomes through 1 year. Radiology. 2013; 269: 224-31.
5. Staples MP, Howe BM, Ringler MD, et al. New vertebral fractures after vertebroplasty: 2-year results from a randomised controlled trial. Arch Osteoporos. 2015: 10: 229.
6. Zhang Z, Fan J, Ding Q, Wu M, Yin G. Risk factors for new osteoporotic vertebral compression fractures after vertebroplasty: a systematic review and meta-analysis. J Spinal Disord Tech. 2013; 26: 150-7.
7. Vennans A, Klazen CA, LOhle PN, et al. Percutaneous vertebroplasty and pulmonary cement embolism: results from VEROS II. Am J Neuroradiol. 2010; 31: 1451-3.
8. Luetmer MT, Bartholomai BJ, Rad AE, Kallmes DF. Asymptomatic and unrecognized cement pulmonary embolism commonly occurs with vertebroplasty. Am J Neuroradiol. 2011; 32: 654-7.
9. Hatzantonis C, Czyz M, Pyzik R, Boszczyk MB. Intracardiac bone cement embolism as a complication of vertebroplasty: management strategy. Eur Spine J 2016 aug 17 (epub ahead of print).
10. Kyoung JL, Seung ZY, Yun-Seok J, et al. An intraatrial thrombus and pulmonary thromboembolism as a late complication of percutaneous vertebroplasty. Anesth Analg. 2007; 104: 924-6.
11. Caynak B, Onan B, Sagbas E, Duran C, Akpinar B. cardiac tamponade and pulmonary embolism as a complication of percutaneous vertebroplasty. Ann Thorac Surgery. 2009; 87: 299-301.
12. Llanos RA, Viane-Tejedor A, Abella HR, Fernandez-Arilés F. Pulmonary and intracardiac cement embolism after a percutaneous vertebroplasty. Clin Res Cardiol. 2013; 102: 395-7.
13. Kyung Oh J,Jae-Hycong P, Song Soo K, et al. Thread-like bone cement in the right-side heart and pulmonary arteries causing diffuse pulmonary embolism as a late complication. Circulation 2015; 24: e104-e107.
14. McGraw K, Cardella J, Barr JD, et al. Society of interventional radiology quality improvement guidelines for percutaneous vertebroplasty. J Vasc Interv Radiol. 2003; 14: 827-31.
15. Gangi A, Sabharval T, Irani FG, Buy X, Morales JP, Adam A. Quality assurance guidelines for percutaneous vertebroplasty. Cardiovasc Intervent Radiol. 2006; 29: 173-8.
16. Barr JD, Jensen ME, Hirsch JA, et al. Position statement on percutaneous vertebral augmentation: a consensus statement developed by the Society of Interventional Radiology (SIR), American Association of Neurological Surgeons (AANS) and the Congress of Neurological Surgeons (CNS), American College of Radiology (ACR), American Society of Neuroradiology (ASNR), American Society of Spine Radiology (ASSR), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), and the Society of Neurointerventional Surgery (SNIS).J Vasc Interv Radiol. 2014 Feb; 25:171-81.
17. American Academy of Orthopedic Surgeon. The treatment of symptomatic osteoporotic spinal compression fractures. Guidelines evidence report. AAOS, September 24, 2010.
18. Rodriguez AJ, Fink HA, Mirigian L, et al. Pain, quality of life, and safety outcomes of kyphoplasty for vertebral compression fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2017 May 17.

Reumatismo, 2017; 69 (S1): 54-60

Farmaci antiriassorbitivi e drug holiday

Antiresorptives and drug holiday

Luca Pietrogrande[1], Bruno Frediani[2], Antonella Nicosia[2], Emanuela Raimondo[3]

[1]Dipartimento di Scienze della Salute Università degli Studi di Milano;
[2]Centro per l'Osteoporosi e la Diagnosi strumentale Osteo-Articolare, Sezione di Reumatologia, Università degli Studi di Siena;
[3]Unità Operativa di Ortopedia e Traumatologia, Ospedale San Paolo, Milano.

SUMMARY

The risk of collateral effect due to the persistence of bisphosphonates in bone, such as ONJ and AFF, has lead to the "drug holiday" concept. The effectiveness of the drug holiday in the reduction of these major side effects is still debated, while it looks to increase the fragility fracture risk, mostly in patient with highter fracture risk. Even if the drug holiday concept seems to be very attractive, it has to be reserved to low fracture risk patients and it's still debated how to evaluate the reduction of the fracture risk during therapy and the duration of the drug holday.

Reumatismo, 2017; 69 (S1): 54-60

INTRODUZIONE

L'osteoporosi, malattia sistemica dello scheletro, caratterizzata da un aumento del rischio di frattura, è una patologia ad alto impatto socio-economico e sanitario, ma, sebbene esistano cure efficaci nel ridurre il rischio di frattura sono poco utilizzate per una complessa serie di fattori. Tra questi vi è il timore effetti collaterali dopo trattamento protratto con i farmaci antiriassorbitivi, i più utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi. A questa categoria appartengono i bisfosfonati e il denosumab.
I bisfosfonati sono analoghi del pirofosfato inorganico dove l'atomo di ossigeno è stato sostituito da un atomo di carbonio; nonostante le caratteristiche comuni, le attività fisico-chimica e biologica dei diversi bisfosfonati possono grandemente variare in relazione alla diversa struttura chimica, in particolare per quanto riguarda l'affinità per l'idrossiapatite e l'attività antiriassorbitiva. Grazie all'inibizione della funzione e della sopravvivenza degli osteoclasti, i bisfosfonati riducono il turnover dell'osso, aumentano la densità minerale ossea (BMD) e riducono il rischio di frattura nei pazienti osteoporotici (approssimativamente dal 40% al 70% a seconda del composto per le fratture vertebrali e dal 30% al 50% per le fratture femorali) (1).
I bisfosfonati persistono a lungo all'interno dell'osso da cui vengono continuamente rilasciati per poi fissarsi in nuovi siti di rimodellamento, grazie al normale turnover osseo, proseguendo quindi la loro azione nel tempo anche dopo il termine dell'assunzione.
Il Denosumab, anticorpo monoclonale inibitore del RANK ligando, è anch'esso un farmaco dotato di efficace attività antiriassorbitiva, associata ad una significativa riduzione del rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore (rispettivamente del 68%, 20% e 40%) (2).
L'utilizzo di farmaci antiriassorbitivi per il trattamento dell'osteoporosi non è scevro da complicanze, in particolare destano particolare preoccupazione lo sviluppo di osteonecrosi dell'osso mascellare (ONJ) e l'aumentata incidenza di fratture femorali atipiche (AFF), che, seppur rare, diventano più frequenti in caso di trattamenti prolungati per molti anni.
L'ONJ è stata descritta per la prima volta nel 2003 in pazienti che utilizzavano bisfosfonati per via intravenosa per il

Indirizzo per la corrispondenza:
Luca Pietrogrande
E-mail: luca.pietrogrande57@gmail.com

trattamento oncologico delle metastasi ossee. Nei pazienti in terapia con farmaci antiriassorbitivi per il trattamento dell'osteoporosi l'incidenza della patologia varia, a seconda degli studi, da 1/10.000 a 1/100.000 pazienti all'anno. Consiste in una necrosi con esposizione dell'osso mascellare in pazienti in terapia con farmaci antiriassorbitivi o inibitori dell'angiogenesi e in assenza di una pregressa radioterapia locale. La patogenesi sembrerebbe collegata ad una iper-soppressione del rimodellamento osseo associata ad infezione, inibizione dell'angiogenesi e alterazioni del sistema immunitario. Il rischio di sviluppare ONJ sembra aumentare in relazione alla durata dell'esposizione ai farmaci antiriassorbitivi e per i pazienti non oncologici in particolare, questo rischio aumenta significativamente dopo cinque anni di terapia, ma non ci sono studi pubblicati riguardo a una eventuale riduzione dell'incidenza di ONJ in pazienti che abbiamo sospeso la terapia (3).

La relazione tra AFF e utilizzo di farmaci antiriassorbitivi è stata descritta per la prima volta nel 2008. La diagnosi di questo nuovo pattern di frattura comprende la presenza di almeno 4 criteri maggiori tra cui: trauma minimo, frattura che origina dalla corticale laterale con rima trasversa o spike mediale, frattura completa estesa ad entrambe le corticali, inspessimento corticale e assenza o presenza solo di minima comminuzione. Per quanto riguarda la loro incidenza, i dati suggeriscono una relazione con la quantità di farmaco somministrata, variando da 1,8/100.000 pazienti all'anno se in terapia da due anni, fino a 113/100.000 pazienti all'anno per esposizioni da 8 a 9,9 anni (4).

Ci sono pochi dati in letteratura riguardo l'incidenza di AFF dopo sospensione dei bisfosfonati. Schilcher et al. hanno riscontrato nel loro ampio studio di coorte 46 AFF dopo sospensione della terapia, di cui 42 avvenute nel primo anno; hanno quindi valutato che il rischio di AFF si riduce del 70% per ogni anno di sospensione della terapia con bisfosfonati, con la riduzione più significativa durante il primo anno di sospensione, dati che potrebbero però essere sovrastimati a causa del breve periodo di follow up (5, 6).

È da tenere comunque ben presente che il rischio di sviluppare ONJ o AFF rimane comunque inferiore al rischio di andare incontro ad una frattura da fragilità in quei pazienti in cui i farmaci siano stati correttamente prescritti a fronte di un reale rischio di frattura da fragilità (7,8).

IL CONCETTO DI "DRUG HOLIDAY"

La persistenza dei bisfosfonati nell'organismo anche dopo la loro sospensione associata all'osservazione che l'aumento di incidenza di AFF e ONJ è direttamente proporzionale al tempo di esposizione ai farmaci antiriassorbitivi (5) e che tale incidenza sembra ridursi con la sospensione del farmaco, ha dato origine al razionale del concetto di "drug holiday" o "vacanza terapeutica" (9).

Le indicazioni riguardo alla corretta durata della terapia con bisfosfonati e alla eventuale sospensione si basano sull'analisi degli ampi trial clinici effettuati per lo studio dell'utilizzo a lungo termine dei bisfosfonati.

Nello studio FLEX (Fracture Intervention Trial Long Term Extension), donne in post menopausa dopo 5 anni di terapia con alendronato sono state randomizzate ad un gruppo placebo e ad un gruppo cui è stato somministrato alendronato per ulteriori 5 anni. Non si è registrato un aumento significativo del numero complessivo di fratture, ma l'incidenza di fratture vertebrali cliniche era maggiore nel gruppo placebo e le analisi post hoc hanno evidenziato che la prosecuzione della terapia porta anche ad una significativa riduzione delle fratture non vertebrali nei pazienti ad alto rischio di frattura. Un limite importante di questo studio è che molti dei pazienti avevano BMD superiori alla soglia di diagnosi dell'osteoporosi e quindi in questi casi l'efficacia dei bisfosfonati è inferiore (10, 11).

Nell'estensione dello studio VERT-MN per il risedronato, alla sospensione della terapia si è evidenziata una riduzione della BMD e un aumento dei markers del turn over osseo

oltre ad una maggiore incidenza di fratture vertebrali nel gruppo placebo (12).
Nei tre anni di estensione dello studio HORIZON-PFT (Health Outcome and Reduced Fracture Incidence with Zolendronic Acid Once Yearly - Pivotal Fracture Trial) si è osservata una lieve riduzione della BMD nel gruppo placebo e una significativa riduzione dell'incidenza di fratture vertebrali morfometriche nel gruppo in terapia, ma nessun effetto sulle fratture vertebrali cliniche o su quelle non vertebrali (13, 14).
Tutti questi trials clinici indicano come vi sia in effetti una residua attività dei bisfosfonati anche dopo la loro sospensione, anche se tale effetto sembrerebbe ridursi molto rapidamente nei pazienti ad alto rischio nei quali quindi non sembrerebbe esserci una adeguata protezione dal rischio di frattura da fragilità.
Mignot et al. hanno rilevato, in un interessante studio retrospettivo basato sull'analisi di pazienti realmente afferenti ad un servizio ospedaliero, come il rischio di nuove fratture clinicamente rilevanti sia maggiore del 40% nelle pazienti affette da osteoporosi che avevano osservato una vacanza terapeutica rispetto alle pazienti che avevano continuato la terapia (15). Anche Roberts et al. hanno evidenziato nel loro studio "real life" una precoce riduzione della BMD e un aumento del turn over osseo durante la vacanza terapeutica, suggerendo che nei setting "real life" la persistenza dei bisfosfonati nell'osso possa essere inferiore rispetto ai setting dei grandi studi clinici (16).
Purtroppo le linee guida attualmente presenti per la gestione della vacanza terapeutica si basano sui grandi trials clinici, mentre mancano raccomandazioni chiare, basate su pazienti reali, sia riguardo a quando sospendere i farmaci, sia riguardo a quando eventualmente reintrodurli.
La FDA (American Food and Drug Administration) nel 2011 ha proposto ai clinici di rivalutare l'effettiva necessità di proseguire una terapia dopo 5 anni di trattamento con alendronato e risedronato e dopo tre anni di trattamento con bisfosfonato per via endovenosa (zolendronato) (17).
Una vacanza terapeutica dovrebbe essere presa in considerazione se il paziente non ha avuto alcuna frattura da fragilità prima o durante il trattamento, se alla valutazione densitometrica (DEXA) il Ts è > o uguale a -2,5, se il paziente ha meno di 70 anni e non presenta patologie o non assume farmaci che possano portare ad una osteoporosi secondaria (17).
Controverso è l'utilizzo dei calcolatori del rischio di frattura, sia per quanto riguarda la valutazione del rischio residuo durante la terapia e quindi l'opportunità di una vacanza terapeutica, sia per quanto riguarda la rivalutazione periodica dei pazienti in vacanza terapeutica per valutare un'eventuale reintroduzione del trattamento. Secondo alcuni autori l'utilizzo di calcolatori come FRAX che tengono quindi in considerazione non solo età e indice di massa corporea (BMI) ma anche i valori DEXA, sarebbe in grado di predire il rischio di frattura al collo femorale e quindi dovrebbero essere utilizzati per rivalutare periodicamente i pazienti e decidere quando interrompere e se reintrodurre una terapia antiriassorbitiva (16).
Purtroppo mancano dati riguardo a quando sarebbe opportuno reintrodurre una terapia antiriassorbitiva. Sembrerebbe ragionevole reintrodurla in caso di riduzione della BMD con valori di T-score al di sotto di -2,5 o in presenza di nuovi ulteriori fattori di rischio, ma tale condotta si basa solo sull'opinione degli esperti e non è supportata da evidenze scientifiche (2).
È stata, infatti, evidenziata una riduzione dei valori di BMD durante la vacanza terapeutica dai bisfosfonati già a 12-18 mesi dalla sospensione del farmaco, maggiore a livello del femore totale che non al collo femorale o alla colonna vertebrale, ma tali variazioni non erano differenti nei pazienti che andavano incontro a fratture da fragilità rispetto ai pazienti che non andavano incontro a frattura durante la sospensione del trattamento (16).
Analogamente si assiste ad un aumento dei valori dei markers del riassorbimento osseo ma anch'essi non sembrano in grado di predire la possibilità di andare incontro ad una frattura da fragilità durante il periodo di sospensione della terapia (5).
I pazienti in vacanza terapeutica dovreb-

bero essere quindi rivalutati ogni 2-3 anni dopo l'interruzione di ALN e ZLN e ogni anno dopo risedronato a causa della minore persistenza della molecola nell'osso, per rivalutare il rischio di frattura e i valori di BMD.

Fino ad ora non vi sono studi che abbiano valutato l'efficacia antifratturativa della ripresa della terapia antiriassorbitiva dopo una vacanza terapeutica.

Dopo una accurata revisione della letteratura corrente riguardo i rischi e i benefici della terapia con bisfosfonati, una apposita task force dell'ASBMR (American Society of Bone and Mineral Research) ha proposto un algoritmo per guidare i clinici riguardo alla decisione di sospendere la terapia con bisfosfonati (17).

Il trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi rappresenta invece un caso a parte. Sappiamo che tale pattern particolare di osteoporosi porta ad un rischio di frattura parzialmente indipendente dai valori di BMD e quindi le linee guida suggeriscono che il trattamento antiriassorbitivo venga iniziato con valori di BMD più alti rispetto all'osteoporosi post menopausale e che perduri per tutta da durata della terapia corticosteroidea (18).

Alcune evidenze cliniche però indicano che in pazienti in terapia con glucorticoidi e farmaci antiriassorbitivi il rischio di sviluppare sia AFF che ONJ sia maggiore che nei pazienti in sola terapia antiriassorbitiva (19).

Dal momento che il rischio di frattura si riduce alla sospensione della terapia con glucocorticoidi, la terapia antiriassorbitiva potrebbe essere sospesa tenendo conto dei valori di BMD e della presenza di altri fattori di rischio. Se il rischio di frattura rimane alto e soprattutto in caso di prosecuzione della terapia con dosaggi di prednisone o equivalenti > di 5 mg/die, è indicato proseguire il trattamento anche oltre i cinque anni, prescrivendo ove possibile molecole differenti come il teriparatide, che risulta, nella nota 79, farmaco di prima scelta nei pazienti fratturati in terapia steroidea (17, 18).

A causa del differente meccanismo di azione e della diversa farmacocinetica e persistenza nell'osso, invece, una vacanza terapeutica durante utilizzo di denosumab sembrerebbe invece controindicata (19).

Si è diffusa nei clinici l'abitudine di sospendere denosumab al raggiungimento di corretti valori di BMD; sono però descritti in letteratura casi di pazienti che sono andati incontro a frattura vertebrale nei primi mesi di sospensione della terapia (20, 21).

Le ragioni per sospendere il trattamento sono poche dal momento che il farmaco è generalmente ben tollerato e che non vi è dimostrata una correlazione tra AFF o ONJ e durata della terapia per quanto riguarda denosumab.

È ormai be documentato che alla sospensione del farmaco i valori dei marker del turn over osseo aumentano fino a raggiungere livello più alti rispetto all'inizio del trattamento e che si ha una progressiva rapida perdita dei valori di BMD (22).

Il meccanismo alla base di questo fenomeno non è ben chiaro; potrebbe essere dovuto alla presenza di una notevole quantità di precursori osteoclastici che vengono simultaneamente attivati o da un elevato rapporto RANK ligando/OPG (osteoprotegerina) dopo che il denosumab non è più presente in circolo (23).

Quello che ancora resta da chiarire è se tale aumento dei markers del turn over e concomitante riduzione della BMD si accompagni ad un aumento dell'incidenza di fratture.

Nella fase 3 dello studio FREEDOM Brown et al hanno riportato una aumentata incidenza di fratture nei pazienti alla sospensione di denosumab rispetto alla sospensione del placebo, ma la durata della terapia con denosumab e il follow up successivo erano entrambi molto brevi (24).

Per i pazienti che hanno assunto denosumab per due o più anni e che poi hanno sospeso la terapia sia per presenza di effetti collaterali sia per il raggiungimento di adeguati valori di BMD, utilizzare a seguire un bisfosfonato, prevalentemente per via endovenosa sembra essere una strategia ragionevole per evitare una rapida conseguente perdita di massa ossea, rivalutando poi il paziente dopo 1-2 anni (19).

Per quanto riguarda gli interventi odontoiatrici maggiori, anche in questo caso non sembra indicata la sospensione del farma-

co, ma piuttosto programmare l'intervento 3-4 mesi dopo la somministrazione del farmaco permettendo in questo modo la guarigione della ferita prima della successiva somministrazione di farmaco (19).

CONCLUSIONI

L'utilizzo dei farmaci antiriassorbitivi ha significativamente ridotto il rischio di andare incontro a fratture da fragilità nei pazienti affetti da osteoporosi, ma il loro utilizzo, soprattutto se prolungato nel tempo non è scevro da effetti collaterali anche rilevanti. La paura da parte del clinico di scontrarsi con casi di AFF o ONJ è probabilmente alla base della riduzione della prescrizione di bisfosfonati che si verifica ormai da qualche anno nel mondo (25).

L'idea di una vacanza terapeutica nasce dal desiderio di minimizzare questi eventi avversi, rari, ma importanti, mantenendo l'efficacia antifratturativa, grazie alla capacità di persistenza dei bisfosfonati nell'osso, associando ovviamente la supplementazione con vitamina D e calcio, che non deve essere sospesa. Poiché la persistenza non è presente con il denosumab, anzi vi è un effetto rebound, il ricorso alla vacanza terapeutica sembra non razionale e questo viene confermato dai dati disponibili in letteratura (21).

Innanzitutto si deve ricordare che la scelta di iniziare una terapia si basa sulla valutazione del rapporto rischio beneficio e nel caso della terapia antifratturativa del rapporto tra rischio di frattura da fragilità e rischio di effetti collaterali maggiori. È quindi necessaria, nella pratica clinica, una corretta valutazione del paziente e del rischio di frattura, che permetta di individuare più correttamente i pazienti da sottoporre a terapie antiriassorbitive, evitando di esporre al rischio di effetti collaterali i pazienti con un basso rischio di frattura, riducendo così i casi di overtreatment cui spesso assistiamo nella pratica clinica quotidiana.

Il concetto di vacanza terapeutica pone l'accento su un dato importante e ancora non affrontato dalla ricerca clinica, ossia il modificarsi progressivo del rischio di frattura durante la terapia. L'indicazione a rivalutare il paziente dopo 3 o 5 anni di trattamento sembra permettere di evitare il procrastinarsi di terapie laddove il rischio di frattura si sia ridotto nel tempo, sia grazie alla terapia stessa sia grazie all'eventuale modifica dei fattori di rischio individuali. Al momento attuale, infatti, non vi sono studi di sufficiente potenza che chiariscano come valutare la riduzione del rischio di frattura nei pazienti trattati.

D'altro canto, gli studi sulle estensioni dei trial registrativi, seppure spesso su numerosità molto ridotte, sembrano dimostrare che la prosecuzione della terapia garantisce il mantenimento di un minor rischio di frattura e questo indurrebbe a prolungare la terapia (10, 11, 13). Da un punto di vista dei dati oggettivi, inoltre, manca un criterio per valutare se la sospensione della terapia possa o meno essere scevra da un aumento del rischio di frattura (5).

La scelta di iniziare una vacanza terapeutica, sembra quindi basata anch'essa sulla valutazione attenta di rischi e benefici nel singolo paziente e quindi il messaggio importante da trasmettere ai clinici è che la vacanza terapeutica non è indicata in pazienti con valori di Ts inferiori a -2,5, con fratture vertebrali o terapia in corso con glucocorticoidi, in cui il rischio di frattura sia più alto del rischio di incorrere in effetti collaterali e, quindi, il rapporto rischi benefici sia a favore della prosecuzione della terapia (7).

Prima di iniziare una vacanza terapeutica è sempre bene informare il paziente che l'effetto coda del farmaco non azzera il rischio di frattura da fragilità e che quindi vi è comunque la possibilità di andare incontro a frattura durante la sospensione del farmaco. Come d'altra parte è necessario informare molto accuratamente i pazienti sui possibili effetti collaterali dei farmaci, visto che si possono adottare misure, diverse dalla vacanza terapeutica, per prevenire o minimizzare questi effetti. È sempre bene inoltre che il clinico, prima di decidere di sospendere la terapia con bisfosfonati, tenga presente la possibilità di utilizzare, nei pazienti ad alto rischio di frattura, terapie sequenziali con Teriparatide. Vengono proposti, infine, protocolli di trattamento con i bisfosfonati riducendo la dose od allun-

gando l'intervallo (tapering), ma mancano evidenze scientifiche a questo riguardo.
Un altro problema aperto è la scelta della durata della vacanza terapeutica. Il monitoraggio annuale del paziente permette di poter eventualmente ricominciare la terapia ove necessario, in base al rischio di frattura, aiutandosi eventualmente nella decisione con calcolatori del rischio come FRAX e DEFRA che tengano in considerazione anche i valori di BMD, associati ai valori dei markers di riassorbimento.
La vacanza terapeutica sembrerebbe quindi in ultima analisi potere essere vantaggiosa per gruppi selezionati di pazienti, ma purtroppo come individuare tali pazienti e soprattutto quanto sia necessario prolungare la sospensione del farmaco per ottenere realmente tali vantaggi rimangono ancora aspetti controversi. Sono quindi indispensabili studi mirati per validare al meglio le strategie terapeutiche più efficaci e per individuare correttamente i pazienti da indirizzare, o meno, alla sospensione terapeutica, utilizzando eventualmente le carte del rischio. Sono anche necessari studi ampi real life e con follow up prolungato per comprendere quanto e quando si riduca effettivamente il rischio di AFF durante la vacanza terapeutica e quanto tale riduzione del rischio sia effettivamente vantaggiosa rispetto al rischio di frattura da fragilità.

RIASSUNTO

Il rischio di effetti collaterali dovuti alla persistenza dei bisfosfonati nell'osso, osteonecrosi dei mascellari e fratture atipiche, hanno portato al concetto di vacanza terapeutica. Al momento attuale è ancora oggetto di discussione se la vacanza terapeutica possa effettivamente ridurre il rischio di questi effetti collaterali, mentre appare aumentare il rischio di nuove fratture da fragilità, soprattutto nei pazienti con rischio iniziale più elevato. Sebbene attrattiva la via della vacanza terapeutica, deve essere riservata ai pazienti a basso rischio di frattura ed è ancora dibattuto come valutare la eventuale riduzione del rischio dopo terapia e per quanto prolungare la vacanza terapeutica.

Parole chiave: vacanza terapeutica, terapia antiriassorbitiva, bisfosfonati, fratture atipiche, osteonecrosi dei mascellari.
Keywords: *drug holiday, antiresorptive therapy, bisphosphonate, AFF, ONJ.*

BIBLIOGRAFIA

1. Xu LHR, Adams-Huet B, Poindexter JR, Maalouf NM. Determinants of change in bone mineral density and fracture risk during bisphosphonate holiday Osteoporos Int. 2016; 27: 1701-8.
2. Panagiotis Anagnostisa, Stavroula A. Paschoua, Gesthimani Mintziori et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement Maturitas. 2017; 101: 23-30.
3. Khan AA, Morrison A, Hanley DA et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res. 2015; 30: 3-23.
4. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American society for bone and mineral research. J Bone Miner Res. 2014; 29: 1-23. [PubMed: 23712442].
5. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, Cauley J, Hochberg M, Santora A, et al. Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy: the FLEX study. JAMA Intern Med. 2014; 174: 1263-70. [PubMed: 24911216].
6. Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, Michaëlsson K. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. Acta Orthop. 2015; 86: 100-7.
7. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2007; 22: 1479-91. [PubMed: 17663640].
8. Silverman SL, Adachi JD, Dennison E. Bisphosphonate drug holidays: we reap what we sow Osteoporos Int. 2016; 27: 849-52.
9. Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, Isson MK. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. N Engl J Med. 2014; 371: 974-6. [PubMed: 25184886].
10. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al.

Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial.; FLEX research group, JAMA. 2006; 296: 2927-38.
11. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, et al. FLEX Research Group, Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial, J. Bone Miner. Res. 2010; 25: 976-82.
12. Eastell R, Hannon RA, Wenderoth DRodriguez-Moreno, J, Sawicki A. Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96: 3367-73.
13. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-pivotal fracture trial (PFT), J. Bone Miner. Res. 2012; 27: 243-54.
14. Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON- pivotal fracture trial (PFT), J. Bone Miner. Res. 2015; 30: 934-44.
15. Mignot MA, Taisne N, Legroux I, Corte B, Paccou J. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk. Osteoporos Int. 2017; 28: 3431-8.
16. Roberts J, Castro C, Moore AEB, Fogelman I, Hampson G. Changes in bone mineral density and bone turnover in patients on 'drug holiday' following bisphosphonate therapy: real-life clinic setting Clinical Endocrinology. 2016; 84: 509-15
17. FDA Drug Safety Communication. [Accessed May 1, 2014] Ongoing safety review of oral bisphosphonates and atypical sub trochanteric femur fractures. 2011. Availablefrom:http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ ucm203891.htm
18. Adler RA, El-HajjFuleihan G, Bauer DC, CamachoPM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research, J. Bone. Miner. Res. 2016; 31: 1910.
19. Lekamwasam S., Adachi J.D., Agnusdei D., Bilezikian J., Boonen S., Borgstrom F., et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int. 2012; 23: 2257-76.
20. McClung MR. Cancel the denosumab holiday Osteoporos Int. 2016; 27: 1677-82.
21. Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Lamy O. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. Osteoporos Int. 2015; doi:10.1007/s00198-015- 3380-y.
22. Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab-from clinic and biomechanics Osteoporos Int. 2016; 27: 1917-21.
23. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, San MJ. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of ther- apy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. Bone. 2008; 43: 222-9.
24. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, Grazette L, San Martin J, Gallagher JC. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 972-80
25. Brown JP, Roux C, Torring O, Ho PR, Beck Jensen JE, Gilchrist N, et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the fracture reduction evaluation of denosumab in osteoporosis every 6 months (FREEDOM) trial. J Bone Miner Res. 2013; 28: 746-52.
26. Villa JC, Gianakos A, Lane JM. Bisphosphonate Treatment in Osteoporosis: Optimal Duration of Therapy and the Incorporation of a Drug Holiday HSSJ. 2016; 12: 66-73.

Vitamina D: quale, quando e come

Vitamin D: which, when and how

G. Mazziotti[1], S. Frara[2], A. Giustina[2]

[1]Unità di Endocrinologia, ASST Carlo Poma di Mantova;
[2]Cattedra di Endocrinologia, Università Vita-Salute San Raffaele di Milano

SUMMARY

Sun exposure or intake of fortified foods generally are not able to increase serum 25hydroxy-vitamin D (25OHvitamin D) in the range of sufficiency in patients with hypovitaminosis D. In these cases, vitamin D supplements should be taken and cholecalciferol (vitamin D3) is the first line therapeutic choice for its demonstrated effects on hip fractures and any non-vertebral fractures. Cholecalciferol is effective in "normalizing" serum 25OHvitamina D values when orally administered either daily, weekly or monthly. The dose of cholecalciferol required for correcting hypovitaminosis D is rather variable depending on several factors such as the baseline serum 25OHvitamin D and body weight. It has been suggested that cholecalciferol doses higher than 4000 units per day, 50.000 units per months or 500.000 units per year in bolus may be associated with adverse effects on bone remodeling and muscle performance. Calcidiol (i.e., 25-OHvitamin D) can be used as alternative choice to high dose of cholecalciferol to rapidly increase circulating 25OHvitamin D in patients with severe hypovitaminosis D and in those with obesity, liver insufficiency and malabsorption. Calcitriol (1,25OHvitamin D) and alfacalcidol (1OHvitamin D) can be used in daily administrations as first-line choice in patients with renal insufficiency and as second-line therapy in those with secondary hyperparathyroidism. However, the use of active metabolites of vitamin D is limited by fewer data on fracture risk and mainly by higher risk of hypercalcemia and hypercalciuria as compared to cholecalciferol and calcidiol.

Reumatismo, 2017; 69 (S1): 61-67

INTRODUZIONE

L'ipovitaminosi D è una condizione estremamente frequente in tutto il mondo. In Europa si calcola che oltre il 40% della popolazione generale abbia valori di 25OHvitamina D inferiori a 20 ng/ml ed in un terzo circa dei casi i livelli di 25OHvitamina D siano inferiori a 12 ng/ml, soglia al di sotto della quale si sviluppa una condizione di rachitismo o osteomalacia (1).

La frequenza aumenta con il progredire dell'età, sebbene un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D sia stata registrata anche nei bambini ed adolescenti (2). L'ipovitaminosi D in Europa è pandemica coinvolgendo tutti i Paesi sia del Nord Europa che dell'area mediterranea (1, 3), la cui esposizione all'irraggiamento solare per molti mesi all'anno dovrebbe in teoria favorire la produzione endogena di vitamina D3 nella popolazione generale (4). Questo fenomeno epidemiologico, noto come "paradosso scandinavo", è correlato da una parte all'inefficacia dell'irraggiamento solare nel prevenire e correggere l'ipovitaminosi D e dall'altra all'introduzione nei Paesi del Nord Europa di pratiche di integrazione degli alimenti con vitamina D allo scopo di controbilanciare gli effetti negativi dello scarso irraggiamento solare correlato all'elevata latitudine (5). La fortificazione degli alimenti con vitamina D consente di aumentare i livelli medi circolanti di 25OHvitamina D (6), ma il reale impatto sulla correzione dell'ipovitaminosi D è probabilmente modesto in quanto le attuali pratiche di fortificazione risultano essere non obbligatorie e limitate a pochi alimenti (7).

Sulla base delle suddette considerazioni, si comprende come ancora oggi la correzione dell'ipovitaminosi D richieda l'uti-

Indirizzo per la corrispondenza:
Andrea Giustina
E-mail: giustina.andrea@hsr.it

lizzo di formulazioni farmacologiche. La vitamina D è ormone steroideo essenziale per la salute dello scheletro, in quanto è indispensabile per l'assorbimento intestinale di calcio, il quale a sua volta influenza il grado di mineralizzazione ossea. Pertanto, il deficit di vitamina D rappresenta una condizione sfavorevole per il metabolismo scheletrico, causando una condizione di rachitismo o di osteomalacia (8). La fragilità scheletrica in questi casi può essere ulteriormente peggiorata dalla frequente, anche se non costante, presenza di elevati livelli circolanti di paratormone, ormone responsabile dell'aumento del turnover osseo con conseguente eccessivo riassorbimento scheletrico. Tutto questo è particolarmente rilevante nei pazienti affetti da osteoporosi con coesistente ipovitaminosi D, nei quali la condizione di fragilità scheletrica risulta essere determinata sia da un alterato rimodellamento scheletrico legato alla malattia osteoporotica e all'eventuale iperparatiroidismo secondario, sia da un difetto di mineralizzazione ossea secondario all'assenza di vitamina D e, quindi, di calcio (9). Ecco perché l'ipovitaminosi D è una condiziona da trattare e correggere (10, 11).

Nonostante queste premesse fisiologiche e fisiopatologiche, ancora oggi persistono alcuni aspetti controversi nel trattamento dell'ipovitaminosi D (12). In questa rassegna verranno presi in considerazione e discussi il tipo di formulazione da utilizzare, le dosi e le modalità di somministrazione della vitamina D.

QUALE FORMULAZIONE?

L'obiettivo finale della terapia dell'ipovitaminosi D è quello di migliorare la salute scheletrica attraverso il ripristino di appropriati livelli circolanti e tissutali di vitamina D. Esistono ancora molte incertezze su quali possano essere i criteri più affidabili per definire un "normale" stato vitaminico D (10-13).

Sebbene la presente rassegna non affronti in dettaglio gli aspetti controversi riguardanti la definizione di ipovitaminosi D, va ricordato che la diagnosi di ipovitaminosi D si basa sul dosaggio della 25OHvitamina D, metabolita intermedio della biosintesi endogena di vitamina D attiva che per la sua lunga emivita (2-3 settimane) rappresenta un affidabile marcatore di stato vitaminico D prima e dopo trattamento (10, 11). Livelli inferiori a 20 o 30 ng/ml sono considerati da diverse raccomandazioni o linee guida come indicatori di carenza di vitamina D (10-13).

Oggi abbiamo a disposizione molte formulazioni per trattare i soggetti affetti da ipovitaminosi D.

Un modo efficace per trattare l'ipovitaminosi D è quella di utilizzare i precursori lipofili vitamina D3 (colecalciferolo) o vitamina D 2 (ergocalciferolo) che richiedono una prima idrossilazione epatica in 25OHvitamina D (calcidiolo) e successivamente una attivazione renale in 1,25OHvitamina D (calcitriolo) (10).

In numerosi studi, il colecalciferolo ha mostrato una maggiore efficacia dell'ergocalciferolo nel normalizzare i valori circolanti di 25OHvitamina D (14), verosimilmente in relazione alla più lunga emivita, maggiore affinità per la proteina di legame e per il recettore della vitamina D e alla più efficace idrossilazione epatica in 25OHvitamina D (15). Inoltre, il colecalciferolo ha mostrato una maggiore efficacia dell'ergocalciferolo nel ridurre il rischio di fratture non vertebrali (16).

Importante ricordare che l'introito di calcio giornaliero è fondamentale ai fini della efficacia terapeutica del colecalciferolo (17), come suggerito da studi clinici che riportano una significativa riduzione del rischio di fratture di femore e fratture non vertebrali nei pazienti trattati con vitamina D3 e calcio ma non in quelli trattati con sola vitamina D3 (18, 19).

Non è chiaro se la correzione dell'introito di calcio con la dieta possa avere la stessa efficacia della supplementazione farmacologica nel favorire gli effetti della vitamina D3 sulla salute scheletrica.

Nei soggetti con severo deficit di vitamina D (25OHvitamina D<10 ng/ml) così come nei pazienti con obesità ed in quelli con insufficienza epatica o in trattamento con farmaci che inibiscono l'idrossilazione

epatica della vitamina D, il colecalciferolo ed ancor di più l'ergocalciferolo ai dosaggi convenzionali non garantiscono sempre la rapida "normalizzazione" dei valori circolanti di 25OHvitamina D se non dopo l'utilizzo di boli ad alto dosaggio (20) con potenziali effetti negativi sul metabolismo scheletrico e muscolare (21-23) (vedere sezione 2). In questi casi, un'alternativa terapeutica all'utilizzo di alte dosi di vitamina D3 può essere il calcidiolo che per le sue caratteristiche di idrofilia risulta essere efficace nell'indurre nel breve e medio termine un aumento dei livelli circolanti di 25OHvitamina D, senza alterazioni significative dei marcatori biochimici di tossicità scheletrica (24, 25). Nonostante ci siano evidenze di una efficacia del calcidiolo nel migliorare la performance muscolare (26, 27) e la microstruttura ossea (28) dei pazienti con ipovitaminosi D, ad oggi non ci sono studi a lungo termine che abbiamo dimostrato una efficacia del calcidiolo nel ridurre il rischio di fratture e di cadute (24, 28) a differenza di quanto osservato per il colecalciferolo che come detto ha dimostrato avere un chiaro effetto anti-fratturativo in presenza di un normale introito di calcio (18, 19).

Gli analoghi attivi della vitamina D (alfacalcidolo e calcitriolo) sono utilizzati meno frequentemente nel trattamento dell'ipovitaminosi D se non quando è presente un iperparatiroidismo secondario non corretto dal trattamento di prima linea con colecalciferolo o calcidiolo e soprattutto nell'insufficienza renale cronica per superare il deficit di attivazione renale della 25OHvitamina D in 1,25OHvitamina D. I dati di efficacia anti-fratturativa degli analoghi attivi della vitamina D sono limitati (18, 28, 29), a fronte di una maggiore frequenza di ipercalcemia ed ipercalciuria rispetto ai metaboliti non attivi (colecalcalciferolo, ergocalciferolo e calcidiolo) della vitamina D (18).

Un aspetto dibattuto riguarda la "normalizzazione" dei valori circolanti di 25OHvitamina D nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica (30). Negli ultimi anni, molti autori hanno proposto l'utilizzo del colecalciferolo anche nei pazienti con insufficienza renale con l'obiettivo di incrementare i livelli circolanti di 25OHvitamina D ed ottenere effetti clinici mediati dall'attivazione tissutale extrarenale in 1,25OHvitamina D (31). In questo contesto, infatti, è stato dimostrato un effetto favorevole del colecalciferolo nel migliorare la proteinuria e l'anemia dei pazienti con insufficienza renale cronica con una parziale correzione dell'iperparatiroidismo secondario (31, 32).

DOSE DI VITAMINA D E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE?

Sulla base di quanto detto in precedenza, si comprende il perché il colecalciferolo rappresenti la vitamina D maggiormente utilizzata per correggere l'ipovitaminosi D. Oltre all'introito di calcio (18, 19), un'altra variabile in grado di influenzare gli effetti scheletrici del colecalciferolo è la posologia utilizzata.

Oggi sappiamo che dosi giornaliere di colecalciferolo inferiori a 800 unità internazionali sono generalmente inefficaci nella prevenzione delle fratture (33). D'altro canto, sappiamo anche che la riduzione del rischio di fratture è in relazione all'aumento dei valori circolanti di 25OHvitamina D (33-35) e che esiste una significativa variabilità inter-individuale nella risposta ad una determinata dose di vitamina D in relazione a vari fattori, tra i quali la composizione corporea ed i valori di partenza di 25OHvitamina D (36-39).

I pazienti obesi richiedono dosaggi più elevati di colecalciferolo per normalizzare i valori circolanti di 25OHvitamina D (36, 37). Inoltre, maggiore è la severità dell'ipovitaminosi D e più elevate sono le dosi di vitamina D da utilizzare per riportare i valori ormonali in un range di sicurezza per lo scheletro (38,39), partendo dalla considerazione che 100 unità al giorno di colecalciferolo inducono un aumento di 1 ng/ml di 25OHvitamina D dopo circa 8 mesi (40).

Pertanto, nei pazienti con severo deficit di vitamina D sono spesso richiesti boli con elevati dosaggi di colecalciferolo per ripri-

stinare in tempi più o meno brevi i livelli circolanti e le riserve di 25OHvitamina D (41). In passato, tale approccio è stato considerato sicuro in quanto non venivano registrati episodi di ipercalcemia ed ipercalciuria anche con dosaggi molto alti di colecalciferolo ed ergocalciferolo (11). Negli ultimi anni, tuttavia, sono stati riportati effetti metabolici indesiderati di boli ad alto dosaggio di colecalciferolo sul rimodellamento scheletrico e sulla performance muscolare (42).

Infatti, dosaggi di colecalciferolo superiori a 100.000 unità sembrano indurre un aumento del riassorbimento osseo (23, 43) e dosaggi di 500.000 unità in mono-somministrazione annuale sono stati associati ad un aumento delle cadute con aumento paradosso del rischio di fratture (21, 22).

Effetti negativi sulla performance muscolare sono stati anche riportati con boli mensili da 60.000 unità (44) e con dosaggi giornalieri di 4.000 e 4.800 unità di colecalciferolo (45).

Tuttavia, nell'interpretazione dei dati di diversi studi sugli effetti del colecalciferolo ad alto dosaggio bisogna tener conto dell'eterogeneità delle popolazioni studiate relativa alla variabilità dei livelli di partenza di 25OHvitamina D e della tipologia dei pazienti trattati.

Sulla base dei risultati di studi di farmacocinetica, possiamo affermare che non esiste una significativa differenza di risposta dei livelli di 25OHvitamina D tra la somministrazione quotidiana, settimanale e mensile del colecalciferolo (38, 46).

Lo stesso dicasi per il calcidiolo che ha mostrato comparabile efficacia nel "normalizzare" i livelli di 25OHvitamina D indipendentemente dalla somministrazione quotidiana o settimanale (24). Tuttavia, non possiamo escludere che l'utilizzo di boli ad alta concentrazione di vitamina D, causando fluttuazioni dei livelli circolanti di 25OHvitamina D, possano indurre più frequentemente effetti indesiderati sul rimodellamento scheletrico e sulla performance muscolare rispetto ad analoghi dosaggi somministrati in maniera meno refratta (23, 43-47).

D'altro canto, considerando che spesso i pazienti da trattare per ipovitaminosi D sono anziani in polifarmacoterapia per comorbidità croniche età-correlate, la somministrazione refratta del colecalciferolo (per esempio settimanale) potrebbe garantire una migliore aderenza alla terapia (48).

I dati di efficacia e di sicurezza discussi in precedenza suggeriscono di non superare 50.000 unità in monosomministrazione mensile o 140 microgrammi (equivalenti a 28 gocce) settimanali di calcidiolo. Sulla base dei risultati di studi di farmacocinetica (20, 49), è preferibile utilizzare per il colecalciferolo la via orale rispetto a quella intramuscolare, in quanto la prima consente di ottenere più rapidamente valori elevati di 25OHvitamina D.

Nei pazienti con malassorbimento (per esempio nei pazienti trattati con chirurgia bariatrica), è incerto quanto possa essere più efficace la via orale rispetto a quella intramuscolare ed incerto anche se il calcidiolo possa offrire qualche vantaggio rispetto al colecalciferolo nel "normalizzare" i valori circolanti di 25OHvitamina D (50).

RIASSUNTO

Il colecalciferolo rappresenta la vitamina D con maggiore evidenza di efficacia anti-fratturativa nel trattamento dell'ipovitaminosi D. Il calcidiolo (25OHvitamina D) è una valida alternativa in quelle condizioni nelle quali è necessaria una rapida correzione dell'ipovitaminosi D severa. A causa della ristretta finestra terapeutica e della scarsa evidenza di efficacia anti-fratturativa, l'utilizzo degli analoghi attivi della vitamina D (calcitriolo e alfacalcidolo) è limitato all'insufficienza renale o in seconda linea all'iperparatiroidismo secondario non corretto dal trattamento con colecalciferolo o calcidiolo.

Parole-chiave: vitamina D, colecalciferolo, massa ossea, fratture, ipovitaminosi D.
Key-words: *vitamin D, bone mineral density, fracture, hypovitaminosis D.*

BIBLIOGRAFIA

1. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? Am J Clin Nutr. 2016; 103: 1033-44.
2. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Erba P, Saggese G. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. Ital J Pediatr. 2014, 40: 54.
3. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. Osteoporos Int. 2003; 14: 577-82.
4. O'Neill CM, Kazantzidis A, Ryan MJ, Barber N, Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, et al. Seasonal changes in vitamin D-effective UVB availability in Europe and associations with population serum 25-hydroxyvitamin D. Nutrients 2016, 30:533.
5. Hirvonen T, Sinkko H, Valsta L, Hannila ML, Pietinen P. Development of a model for optimal food fortification: vitamin D among adults in Finland. Eur J Nutr 2007; 46: 264-70.
6. Black LJ, Seamans KM, Cashman KD, Kiely M. An updated systematic review and meta-analysis of the efficacy of vitamin D food fortification. J Nutr. 2012; 142: 1102-8.
7. Cashman KD, Kiely M. Tackling inadequate vitamin D intakes within the population: fortification of dairy products with vitamin D may not be enough. Endocrine 2016; 51: 38-46.
8. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. Endocr Rev. 2008; 29: 726-76.
9. Mazziotti G, Bilezikian J, Canalis E, Cocchi D, Giustina A. New understanding and treatments for osteoporosis. Endocrine. 2012; 41: 58-69.
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 1911-30.
11. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, Scillitani A, Giusti A, Rossini M, et al. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). Reumatismo. 2011; 63: 129-47.
12. Mazziotti G, Banfi G, Camozzi V, Ulivieri FM, on behalf of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis and Skeletal Endocrinology group. La vitamina D: un ormone essenziale per la salute scheletrica. Available on https://www.gioseg.org/.
13. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 53-8.
14. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2012; 95: 1357-64.
15. Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle JP, Souberbielle JC, Cavalier E. [Vitamin D2 or vitamin D3?]. Rev Med Interne. 2008; 29: 815-20.
16. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2009; 169: 551-61.
17. Eisman JA, Bouillon R. Vitamin D: direct effects of vitamin D metabolites on bone: lessons from genetically modified mice. Bonekey Rep. 2014; 3: 499.
18. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. Cochrane Database Syst Rev 2014; 14: CD000227.
19. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 2016; 27: 367-76.
20. Cipriani C, Romagnoli E, Pepe J, Russo S, Carlucci L, Piemonte S, et al. Long-term bioavailability after a single oral or intramuscular administration of 600,000 IU of ergocalciferol or cholecalciferol: implications for treatment and prophylaxis. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 2709-15.
21. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. 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: 1852-57.
22. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA. 2010; 303: 1815-22.
23. Rossini M, Gatti D, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Zanoni S, 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.
24. Minisola S, Cianferotti L, Biondi P, Cipriani C, Fossi C, Franceschelli F, et al. Correction of vitamin D status by calcidiol: pharmacokinetic profile, safety, and biochemical effects

on bone and mineral metabolism of daily and weekly dosage regimens. Osteoporos Int 2017; doi: 10.1007/s00198-017-4180-3.
25. Shieh A, Ma C, Chun RF, Witzel S, Rafison B, Contreras HTM, et al. Effects of cholecalciferol vs calcifediol on total and free 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102: 1133-40.
26. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-HughesB, StocklinE, SidelnikovE, Willett WC, Edel JO, et al. Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. J Bone Miner Res. 2012; 27: 160-9.
27. Meyer O, Dawson-Hughes B, Sidelnikov E, Egli A, Grob D, Staehelin HB, et al. Calcifediol versus vitamin D3 effects on gait speed and trunk sway in young postmenopausal women: a double-blind randomized controlled trial. Osteoporos Int. 2015; 26: 373-81.
28. Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, Nuti R, Reginster JY, Ringe JD, et al. The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). Endocrine. 2015; 50:12-26.
29. Hayashi Y, Fujita T, Inoue T. Decrease of vertebral fracture in osteoporotics by administration of 1alpha-hydroxyvitamin D3. J. Bone Min. Metab. 1992; 10: 50-4.
30. Goldsmith DJ. Pro: Should we correct vitamin D deficiency/insufficiency in chronic kidney disease patients with inactive forms of vitamin D or just treat them with active vitamin D forms? Nephrol Dial Transplant. 2016; 31: 698-705.
31. Giannini S, Mazzaferro S, Minisola S, De Nicola L, Rossini M, Cozzolino M. Raising awareness on the therapeutic role of cholecalciferol in CKD: a multidisciplinary-based opinion. Endocrine. 2017; doi: 10.1007/s12020-017-1369-3.
32. Molina P, Górriz JL, Molina MD, Peris A, Beltrán S, Kanter J, et al. The effect of cholecalciferol for lowering albuminuria in chronic kidney disease: a prospective controlled study. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29: 97-109.
33. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. N Engl J Med. 2012; 367: 40-9.
34. Swanson CM, Srikanth P, Lee CG, Cummings SR, Jans I, Cauley JA, et al. Associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D with bone mineral density, bone mineral density change, and incident nonvertebral fracture. J Bone Miner Res. 2015; 30: 1403-13.
35. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD, Al-Abuwsi F, Singh M, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D on bone density in community-dwelling older adults substudy of a randomized controlled trial. J Intern Med. 2017; doi: 10.1111/joim.12651.
36. van Groningen L, Opdenoordt S, van Sorge A, Telting D, Giesen A, de Boer H. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. Eur J Endocrinol 2010; 162: 805-11.
37. King RJ, Chandrajay D, Abbas A, Orme SM, Barth JH. High-dose oral colecalciferol loading in obesity: impact of body mass index and its utility prior to bariatric surgery to treat vitamin D deficiency. Clin Obes. 2017; 7: 92-7.
38. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 3430-5.
39. Shab-Bidar S, Bours S, Geusens PP, Kessels AG, van den Bergh JP. Serum 25(OH)D response to vitamin D3 supplementation: a meta-regression analysis. Nutrition 2014; 30: 975-85.
40. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3: 1535-41.
41. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. Reumatismo. 2016; 68: 1-39.
42. Gallagher JC. Vitamin D and falls - the dosage conundrum. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12: 680-4.
43. Rossini M, Adami S, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Povino MR, et al. Dose-dependent short-term effects of single high doses of oral vitamin D(3) on bone turnover markers. Calcif Tissue Int. 2012; 91: 365-9.
44. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2016; 176: 175-83.
45. Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: a randomized clinical trial. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017; doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.015.
46. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 981-8.
47. Cipriani C, Piemonte S, Cilli M, Pepe J, Minisola S. Update on vitamin D: pros and cons. Clin Cases Miner Bone Metab. 2015; 12: 222-3.

48. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al. Treatment of Osteoporosis in clinical Practice (TOP) Study Group. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. Osteoporos Int. 2006; 17: 914-21.
49. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Fassino V, Mazzei F, D'Erasmo E, et al. Short and long-term variations in serum calciotropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 3015-20.
50. Lanzarini E, Nogués X, Goday A, Benaiges D, de Ramón M, Villatoro M, et al. High-dose vitamin D supplementation is necessary after bariatric surgery: a prospective 2-year follow-up study. Obes Surg. 2015; 25: 1633-8.