La vitamina D per os riduce le fratture solo se assunta a dosi elevate

Data 14 gennaio 2010
Categoria reumatologia

L'efficacia dei supplementi di vitamina D nella prevenzione delle fratture non vertebrali e dell'anca aumenta significativamente sia alle dosi più elevate che in corrispondenza dei livelli più alti di 25-idrossivitamina D.

Secondo due metanalisi del 2007 (Department of Health and Human Services; Boonen S et al. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 1415-23), la vitamina D non può ridurre significativamente il rischio di fratture quando utilizzata in monoterapia ma soltanto in associazione al calcio e in pazienti anziani istituzionalizzati. Secondo una terza metanalisi dello stesso anno (Tang BM et al. Lancet 2007; 370: 657-66), invece, il rischio totale di fratture può essere ridotto del 12% dall'assunzione di calcio, in associazione o meno alla vitamina D, (esito, comunque, confutato da più recenti risultati che hanno dimostrato l'effetto neutro del calcio sulle fratture non vertebrali e la possibilità di un effetto contrario sulle fratture del bacino). Dati epidemiologici hanno supportato la relazione dose-effetto tra vitamina D e riduzione delle fratture, dimostrando un significativo trend positivo tra livelli plasmatici di 25-idrossi vitamina D, densità minerale ossea del bacino e minore resistenza alle estremità. Inoltre, una migliore efficacia contro le fratture a livelli più elevati di 25-idrossi vitamina D era emersa anche da risultati di una metanalisi precedentemente pubblicata (Bischoff-Ferrari HA et al. JAMA. 2005; 2257-64). Scarsa aderenza alla terapia, basso dosaggio e/o uso di ergocalciferolo, integratore di minore efficacia, sono fattori che possono oscurare l'efficacia della vitamina D.

Alla luce di queste controverse evidenze, l'obiettivo principale di questa revisione sistematica e metanalisi di RCT in doppio cieco e di elevata qualità, è stato quello di determinare l'efficacia nella prevenzione delle fratture degli integratori di vitamina D somministrati per via orale in soggetti di età =65 anni. In secondo luogo, è stata valutata l'efficacia di questi prodotti in funzione della dose, dei livelli plasmatici di 25-idrossi vitamina D raggiunti e in sottogruppi predefiniti.

Sono state interrogate le banche dati MEDLINE, del Cochrane Controlled Trials Register ed EMBASE fino all'agosto 2008; ulteriori studi sono stati identificati attraverso le voci bibliografiche e gli abstract presentati all'American Society for Bone and Mineral Research fino al 2007. Sono stati inclusi solo gli RCT sull'uso di integratori orali di vitamina D (colecalciferolo o ergocalciferolo) con un follow-up minimo di 1 anno e con più di una frattura in totale per ogni trial su una popolazione di età media >=65 anni, un disegno in doppio-cieco, report sull'aderenza alla terapia e la documentazione della diagnosi della frattura. È stata condotta anche un'analisi separata degli studi sull'impiego della vitamina D 1-a-idrossilata, compresi i trial sulla 1-a-idrossil vitamina D3, 1,25-idrossi-vitamina D3 e 1-a,25-diidrossi-2b (3-idrossipropossi) vitamina D3.
La metanalisi ha escluso i trial non controllati, gli studi osservazionali e quelli su animali oltre agli studi condotti su pazienti ad alto rischio di cadute e fratture, soggetti trapiantati, colpiti da ictus, in terapia steroidea o anti Parkinson e/o con un precario stato di salute.

La principale misura di esito è stata definita come il rischio relativo (RR) della prima o reiterata frattura non-vertrebale o del bacino in soggetti in trattamento con integratori di vitamina D, con o senza supplementazione di calcio, rispetto a pazienti in trattamento con placebo o con la sola integrazione di calcio.
Per determinare il rapporto dose-effetto, è stata calcolata la dose ricevuta di integratore di vitamina D come prodotto tra dose e percentuale di aderenza.

Sono stati identificati 12 RCT in doppio cieco che rispondevano ai requisiti di inclusione dell'analisi primaria della prevenzione di fratture non vertebrali, 8 dei quali sono stati considerati anche per la valutazione dell'efficacia nelle fratture dell'anca. La popolazione totale dei 12 studi era di 42.279 soggetti, con età media di 78 anni e prevalentemente di sesso femminile (89%). In 3 trial la dose di vitamina D ricevuta era <=400 UI/die mentre nei rimanenti 9 studi la dose media di assunzione variava da 482 UI/die a 770 UI/die. La durata del trattamento variava da 12 a 84 mesi.

Prevenzione delle fratture non vertebrali

Il RR totale dei 12 studi, per ogni dose di vitamina D, era di 0,86 (95% CI 0,77-0,96), ma con evidente eterogeneità tra i vari studi. In seguito a stratificazione in funzione della dose ricevuta (3 studi, n=9014), in corrispondenza di dosi di colecalciferolo di 340-380 UI/die, il RR era di 1,02 (0,92-1,15), suggerendo che dosi <=380 UI/die di vitamina D non riducevano il rischio di fratture non-vertebrali. In corrispondenza di dosi di vitamina >=400 UI/die (9 studi, n=33.265), il RR aggregato è stato di 0,80 (0,72-0,89), suggerendo una riduzione del 20% del rischio di fratture vertebrali con dosi di 482-770 UI/die di vitamina D.
La differenza di rischio per le dosi più elevate era dell'1,1% (0,6-1,5%; p<0,001), con un NNT di 93 (66-160), per la durata della terapia tra 12 e 84 mesi.
L'analisi di metaregressione ha mostrato una maggiore riduzione del rischio di fratture non vertebrali sia alle dosi più elevate (p=0,003) sia ai livelli plasmatici più alti di 25-idrossi vitamina D (p=0,04). L'analisi dei sottogruppi ha evidenziato una riduzione del RR del 10% nei trial sull'ergocalciferolo rispetto al 23% negli sudi sul colecalciferolo. L'effetto della vitamina D è risultato moderatamente maggiore nella popolazione meno anziana (65-74 anni) e non istituzionalizzata.

L'integrazione di calcio ad assunzioni adeguate di vitamina D non sembra avere influenzato l'efficacia della vitamina nella riduzione delle fratture non vertebrali.

Prevenzione delle fratture dell'anca

Il RR aggregato per ogni dose di vitamina D (8 studi, n=40.886) era di 0,91 (0,78-1,05) ma con una certa eterogeneità risolta dopo la stratificazione degli studi in funzione della dose ricevuta. In corrispondenza di dosi di colecalciferolo di 340-380 UI/die (3 studi, n=9014) il RR era di 1,09 (0,90-1,32). A dosi >400 UI/die (5 studi, n=31.872) il RR era di 0,82 (0,69-0,97). Quindi, le dosi più alte di vitamina D hanno ridotto il rischio di frattura dell'anca del 18%. La differenza di rischio per le dosi più elevate era dello 0,60% (0,23-0,96%; p=0,02), con un NNT di 168 (104-440), per la durata della terapia tra 12 e 84 mesi.
L'analisi di metaregressione ha evidenziato una maggiore riduzione del rischio di fratture dell'anca sia alle dosi più elevate (p=0,07) sia ai livelli plasmatici più alti di 25-idrossi vitamina D (p=0,01).
A causa della minore disponibilità di trial con end point relativi a fratture dell'anca, l'analisi per sottogruppi è risultata limitata.

Prevenzione delle fratture non vertebrali con vitamina D 1-a-idrossilata

L'analisi è stata condotta su 7 RCT (n=1484; 65-74 anni di età, 99,7% di sesso femminile), dei quali nessuno riportava dati separati per le fratture dell'anca. Il RR aggregato confrontato a placebo o al calcio era di 0,58 (0,37-0,92), simile a quello rilevato per la vitamina D alle dosi più elevate nella fascia di età.

La metanalisi ha dimostrato che l'efficacia dei supplementi di vitamina D nella prevenzione delle fratture non vertebrali e dell'anca aumenta significativamente sia alle dosi più elevate che in corrispondenza dei livelli più alti di 25-idrossivitamina D.
Non è stata, infatti, osservata alcuna riduzione del rischio con dosi <400 UI/die. Invece, la somministrazione di dosi comprese tra 482 e 770 UI/die ha incrementato l'efficacia di almeno il 20% per le fratture non vertebrali e di almeno il 18% per quelle dell'anca.
È anche possibile ipotizzare che i maggiori benefici possano essere ottenuti con un'assunzione precoce dei supplementi di vitamina D e con una terapia a lungo termine.

Conflitto di interesse

Nessunoriportato

Dottoressa Carmen Ferrajolo

Riferimentobibliografico

Bischoff-Ferrari HA 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.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]