

WHO DRUG INFORMATION è una pubblicazione trimestrale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Tra gli obiettivi che si propone, vi è quello di fornire valutazioni su temi farmacologico-clinici di particolare rilevanza e raccomandazioni per un corretto impiego dei farmaci. Nella rubrica "Reports on Individual Drugs" del Volume 13 n. 1 del 1999 sono, tra l'altro, sinteticamente affrontati due argomenti di elevato interesse medico: uno riguarda l'apporto supplementare di vitamina D negli adulti, l'altro la possibilità dei farmaci antiulcera di mascherare forme precoci di cancro gastrico. Il Comitato di Redazione del Bollettino d'Informazione sui Farmaci, dopo autorizzazione dell'OMS, ha ritenuto opportuno presentare questi due articoli, integrandoli con proprie valutazioni e commenti.

Apporto supplementare di vitamina D negli adulti

*Titolo originale: Vitamin D supplements in adults
(WHO Drug Information Vol. 13, n. 1, pag. 6, 1999)*

La vitamina D è un precursore essenziale della 1,25-diidrossivitamina D, l'ormone steroideo necessario non solo per lo sviluppo osseo e la crescita dei bambini, ma anche per il mantenimento dell'integrità del tessuto osseo degli adulti. In particolare, una carenza in vitamina D rappresenta un fattore di rischio per l'osteoporosi e le fratture ossee. La correzione con vitamina D di una concentrazione serica anche leggermente ridotta di 25-idrossivitamina D (colecalfiferolo) e la contemporanea somministrazione di calcio riduce in misura sostanziale il rischio di fratture osteoporotiche e fratture dell'anca (1,2). La prevalenza di stati di ipovitaminosi D in anziani ricoverati e nella popolazione di età superiore a 65 anni è generalmente compresa tra il 25% ed il 54%, ma può raggiungere il 79% (3,4).

Un recente studio su pazienti ospedalizzati, 152 uomini e 138 donne, età media di 62 anni (range 18-95 anni), ha evidenziato bassi livelli serici di 25-idrossivitamina D nel 57% dei soggetti. Nel 22% dei soggetti l'ipovitaminosi D era grave. Pazienti ricoverati in marzo presentavano una ipovitaminosi maggiore rispetto a quelli ricoverati in settembre. I pazienti di questo studio erano più giovani rispetto a quelli di molti studi precedenti e soltanto una minoranza erano ricoverati in istituti di assistenza. Per queste caratteristiche si può presumere che siano maggiormente rap-

presentativi della popolazione generale.

L'ipovitaminosi D è generalmente associata a condizioni di inadeguato apporto dietetico, scarsa esposizione ai raggi del sole, malattie renali od epatiche croniche, malassorbimento, terapie con farmaci che riducono l'attivazione della vitamina D o ne accelerano la clearance, come glucocorticoidi, fenitoina, carbamazepina e rifampicina.

L'incremento dell'apporto dietetico di calcio negli anziani riveste un ruolo importante nella prevenzione dell'osteoporosi, ma risulta anche evidente che un adeguato rilievo debba essere dato all'assunzione di vitamina D (4). La vitamina D stimola infatti l'assorbimento del calcio, aumentando il beneficio di una dieta ricca di calcio. Inoltre rallenta il riassorbimento osseo mentre ne favorisce la mineralizzazione e forse anche la formazione.

È evidente quindi la necessità di un più ampio screening dell'ipovitaminosi D, soprattutto della popolazione anziana, e di una più frequente somministrazione di quote supplementari di vitamina D. Un incremento di apporto di vitamina D sembra infatti essere più efficiente nella prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture ossee rispetto a molti altri interventi.

Bibliografia

- 1) Chapuy MC et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*, 327:1637-42, 1992.
- 2) Chapuy MC et al. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ*, 308:1081-2, 1994.
- 3) Thomas LK et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*, 338: 777-83, 1998.
- 4) Utiger RD. The need for more vitamin D. *N Engl J Med*, 338: 828-9, 1998.

Commento a cura del Comitato di Redazione

La vitamina D è una sostanza essenziale per garantire l'assorbimento del calcio, la mineralizzazione delle ossa e l'integrità scheletrica tanto nei giovani che negli anziani e quindi, in quest'ultimi, la prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture ossee.

L'organismo umano dispone di vitamina D attraverso due fonti. Nella cute, la luce solare (radiazioni ultraviolette) stimola la conversione del 7-deidrocolesterolo a provitamina D, che si trasforma spontaneamente in vitamina D. L'altra fonte è rappresentata da alimenti lattiero-caseari, uova e pesce, che, tuttavia, contengono quantità di vitamina D piuttosto limitate e contribuiscono a mantenere le riserve organiche della sostanza solo in individui che, per qualche ragione, limitano la loro esposizione alla luce solare.

In alcuni paesi, USA e soprattutto del nord-Europa, taluni prodotti lattiero-caseari, cereali, alimenti per l'infanzia, sono addizionati di vitamina D.

Qualunque sia la sua origine, la vitamina D è convertita in modo sequenziale, nel fegato, a 25-idrossivitamina D e, nei reni, a 1,25-diidrossi-vitamina D, che è il metabolita attivo.

Come è sottolineato nell'articolo pubblicato in *WHO DRUG INFORMATION*, la carenza di vitamina D è molto diffusa tra gli anziani, interessando percentuali assai elevate di individui al di sopra dei 65 anni (Aaron JE et al *Lancet* 2: 229-33, 1974; LeBoff et al. *JAMA* 281:1505, 1999). In base a numerosi studi epidemiologici condotti in vari paesi, è stato evidenziato che il principale fattore di rischio di carenza di vitamina D negli anziani consiste nel confinamento protratto di molti di essi in casa o in ospizi, con una conseguente insufficiente esposizione solare. Oltre a ciò, esistono numerose altre condizioni che possono concorrere a determinare ipovitaminosi D, come è stato sottolineato nell'articolo sopra citato.

Uno stato carenziale di vitamina D provoca osteopenia e osteoporosi più o meno marcata, quale conseguenza di una difettosa mineralizzazione

della matrice ossea. Un'altra conseguenza di un deficit organico di vitamina D è l'aumento compensativo dei livelli ematici di ormone paratiroideo che, a sua volta, stimola il riassorbimento e la perdita della massa ossea. In definitiva, l'ipovitaminosi D è una causa importante della fragilità ossea negli anziani, che si associa ad un drammatico incremento dell'incidenza di fratture, in particolare di quelle del femore (Brockelhurst JC et al. *Age Ageing* 7: 7-15, 1978; Lips et al. *Am J Clin Nutr* 46: 1005, 1987). Queste ultime sono soprattutto temibili per la loro morbi-mortalità elevata e il grave impatto socio-economico che determinano. Le fratture aumentano in modo esponenziale con la progressione dell'età, visto che l'invecchiamento s'accompagna, di solito, a riduzione dell'esposizione alla luce solare, a minore assunzione alimentare di vitamina D, a diminuzione dell'assorbimento intestinale, tutte condizioni che possono concorrere ad abbassare i livelli organici della vitamina D (Parfitt et al. *Am J Clin Nutr* 36: 1014, 1982; Boonen et al. *J Endocrinol* 149: 13, 1996).

Il 10 giugno 1998, da parte del Parlamento Europeo è stato presentato il "Rapporto sull'osteoporosi in Europa - Mezzi per la prevenzione", in cui è stato posto in evidenza che più di 500.000 posti-letto ospedalieri sono normalmente occupati da pazienti osteoporotici, per una spesa annua di 3.500 milioni di Ecu. Tali cifre potrebbero raddoppiare nei prossimi 50 anni. Nel documento del Parlamento Europeo la prevenzione dell'osteoporosi è stata distinta in primaria, secondaria e terziaria. La prevenzione primaria mira a raggiungere un picco di massa ossea quanto più alto possibile nell'età dell'adolescenza; la prevenzione secondaria si propone di ridurre la perdita ossea nell'età peri- e post-menopausale; la prevenzione terziaria ha come finalità la prevenzione delle fratture in presenza di osteoporosi conclamata.

Secondo linee guida derivate da studi ben condotti, sono raccomandati apporti supplementari di

vitamina D rispettivamente di 400 UI/die in soggetti di età compresa tra 51 e 70 anni e di 600 UI/die in coloro che hanno superato i 70 anni. Per attenuare la perdita della massa ossea durante i mesi invernali e ridurre le fratture possono rendersi necessari quantitativi maggiori di vitamina D, in genere 800-1000 UI/ die, com'è stato dimostrato in modo inconfutabile in studi di grandi dimensioni (Chapuy *et al.* N Engl J Med 327: 82, 1992; Chapuy *et al.* Brit Med J 308: 1081, 1994; Recker *et al.* J Bone Miner Res 11: 1961, 1996; Dawson-Hughes *et al.* N Engl J Med 337: 670, 1997).

La supplementazione vitaminica D deve dunque rappresentare un passo obbligato e preliminare in qualsiasi strategia di prevenzione delle fratture osteoporotiche nelle persone anziane.

In pazienti con femore fratturato, l'apporto immediato di vitamina D e la conseguente soppressione dell'iperparatiroidismo possono facilitare il processo riparativo della frattura, l'incorporazione della eventuale protesi e la riduzione del rischio successivo di nuove fratture (LeBoff *et al.* JAMA 281; 1505, 1999).

In definitiva, le conoscenze attuali suggeriscono che, per la prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture ossee, sono necessari 800-1000 UI/die di vitamina D; in alternativa, il farmaco può essere somministrato una volta alla settimana alla dose di 5000 UI oppure ogni 4-6 mesi alla dose di 100.000 UI (Utiger R. N Eng J Med 338: 828, 1998). Boli annuali di 150.000 sino a 400.000 UI all'anno (Rossini *et al.* Progetto Regione Veneto 1998) hanno effetti analoghi sulla prevenzione della ipovitaminosi D a dosi equivalenti giornaliere (Heikinheimo *et al.* Calcif Tissue Int 49, S87, 1991).

Dosi di vitamina D pari a 2000 UI/die sono perfettamente tollerate anche in persone con un ottimale apporto di vitamina D (Holick MF, Osteoporosis Int. 8: S24-9, 1998).

Accanto all'apporto di vitamina D, è raccomandato quello del calcio, sia attraverso gli alimenti sia mediante supplementazioni che devono essere continuative. Per la prevenzione delle fratture ossee, soprattutto nei soggetti a rischio, ideale è un apporto di 1000 mg di calcio die (1500 mg/die in soggetti di età superiore ai 65 anni).

Sulla scorta di quanto sino qui segnalato, si riportano i farmaci contenenti calcio e vitamina D che possono interessare per l'attività di prevenzione dell'osteoporosi.

Farmaci in commercio a base di vitamina D:

ERGOCALCIFEROLO

Ostelin 800 - 2 fiale 1,5 ml 400.000 UI im - os

L. 7.700 (classe A)

Vitamina D2 Salf - 2 fiale 2 ml 400.000 UI im - os

L. 3.900 (classe C)

Vitamina D2 Salf - 1 fiala 2 ml 600.000 UI im - os

L. 3.500 (classe C)

COLECALCIFEROLO

Tridelta normale - 3 fiale 2 ml 100.000 UI im - os

L. 7.400 (classe C)

Tridelta forte - 3 fiale 2 ml 200.000 UI im - os

L. 8.700 (classe C)

Farmaci in commercio contenenti 1000 mg di calcio per unità posologica (come Ca⁺⁺):

CALCIO CARBONATO

Cacit 1000 30 cpr eff.

L. 19.200 (classe A)

Effercal 1000 30 cpr eff.

L. 15.400 (classe A)

Effercal 1000 30 bust

L. 18.600 (classe A)

CALCIO GLUCONATO-LATTATO + CALCIO CARBONATO

Calcium Sandoz Fortissimum 30 bust os

L. 17.100 (classe A)

Rex 1000 30 bust os

L. 17.100 (classe A)

Farmaci in commercio contenenti calcio (almeno 500 mg di Ca⁺⁺/unità) e vitamina D (almeno 400 UI/unità):

CALCIO CARBONATO + COLECALCIFEROLO

Cacit Vitamina D3 1000 mg/880 UI 30 bust

L. 20.000 (classe A)

Ideos 30 cpr masticabili 500 mg/400 UI

L. 9.800 (classe A)

Ideos 60 cpr masticabili 500 mg/400 UI

L. 19.300 (classe A)

I metaboliti 1-idrossilati della vitamina D (Rocaltrol, Diseon, Dediol, Alpha D3, Difix) sono manifestamente inadatti per la profilassi della ipovitaminosi D (vedi tabella); tra l'altro inducono un'azione terapeutica molto ristretta nel tempo e debbono essere somministrati tutti i giorni. Un loro impiego discon-

tinuo fa sì che la protezione dalla carenza di vitamina D sia transitoria e parziale.

Caratteristiche farmacologiche della prevenzione della ipovitaminosi D con vitamina D (ad es. *Ostelin 800*) o con metaboliti 1-idrossilati (ad es. *Rocaltrol, Diseon, Dediol, Alpha D3, Difix*)

	Vitamina D	1-OH-vitamina D
Dose media giornaliera	800 - 1000 UI	0.5 mcg
Frequenza somministrazione	giornaliera	due volte al dì
	ogni 4-6 mesi	
	annuale	
Rapporto terapeutico	10	2
Durata di protezione	mesi	giorni
Prezzo/die	30 lire	circa 1000 lire

L'impiego di metaboliti 1-idrossilati della vitamina D in pazienti con osteoporosi risulta razionale solo in presenza di deterioramento medio-grave della funzione renale (creatinina sierica > 2 mg/dl). Nei soggetti con normale funzione renale la somministrazione della semplice vitamina D è più razionale e consente risultati più duraturi, oltre ad essere notevolmente meno costosa.

Esistono altri interventi farmacoterapici in grado di prevenire le fratture ossee, come ad esempio gli estrogeni e l'alendronato, il cui impiego tuttavia appare giustificato solo in pazienti selezionati ma non nella popolazione generale degli anziani (Cummings SR Osteoporosis Int 8 (Suppl 1): S8-S12, 1998).

Da ricordare

- La vitamina D è un precursore della 1,25-diidrossivitamina D, sostanza essenziale per l'assorbimento del calcio, lo sviluppo osseo e la crescita dei bambini e per il mantenimento dell'integrità del tessuto osseo di adulti e anziani; in particolare in questi ultimi è fondamentale per la prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture.
- Deficit di vitamina D si riscontrano frequentemente tra gli anziani, interessando percentuali assai elevate di individui al di sopra dei 65 anni; tale deficit provoca osteopenia e osteoporosi, quale conseguenza di difettosa mineralizzazione della matrice ossea ed aumento compensativo dei livelli ematici di ormone paratiroideo, che a sua volta stimola il riassorbimento e la perdita della massa ossea.
- Il principale fattore di rischio di carenza di vitamina D negli anziani è rappresentato da insufficiente esposizione alla luce solare, ma esistono numerose altre condizioni che concorrono a determinare tale deficit (inadeguato apporto dietetico, malattie renali od epatiche croniche, malassorbimento, terapie con farmaci che riducono l'attivazione della vitamina D o ne accelerano la clearance).
- Secondo linee guida derivate da studi ben condotti, per la prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture ossee, si raccomanda l'assunzione di 800-1.000 UI die di vitamina D; possono essere somministrati anche boli una volta alla settimana (5.000 UI), ogni 4-6 mesi (100.000 UI) o una volta all'anno (150.000-400.000 UI).
- Accanto all'apporto di vitamina D, è raccomandato quello di calcio sia attraverso gli alimenti sia mediante supplementazioni che devono essere continuative; soprattutto nei soggetti a rischio la dose ideale è di 1.000 mg di calcio die (1.500 mg nei soggetti di età superiore ai 65 anni).
- L'impiego di metaboliti 1-idrossilati della vitamina D in pazienti con osteoporosi risulta razionale solo in presenza di deterioramento medio-grave della funzione renale.
- Esistono altri farmaci in grado di prevenire le fratture ossee, come gli estrogeni e l'alendronato, ma il loro utilizzo è possibile solo in gruppi selezionati di pazienti.