



Ruolo della vitamina D nelle patologie osteo- articolari

Leo Massari

Tatiana Tommasin

Mattia Andreotti

CASE REPORT

PZ DI 56 ANNI, SESSO F

CADUTA ACCIDENTALE AL DOMICILIO, RIFERENDO TRAUMA CONTUSIVO DI LIEVE ENTITÀ



CASE REPORT

ANAMNESI

MENOPAUSA PRECOCE ALL'ETÀ DI 43 ANNI

NESSUNA TERAPIA PER L'OSTEOPOROSI

FUMATRICE 20 SIGARETTE/DIE DA 20 ANNI

IN TRATTAMENTO CON FARMACI ANTICONVULSIONANTI PER CRISI EPILETTICHE

CASE REPORT

ESAMI EMATICI

PTH 68 pg/ml

CALCIURIA 24 H 171 mg/die

ALP 97 U/L

TSH *in corso*

VITAMINA D 4.9 ng/ml

FT3 *in corso*

CALCEMIA 8.5 mg/dl

FT4 *in corso*

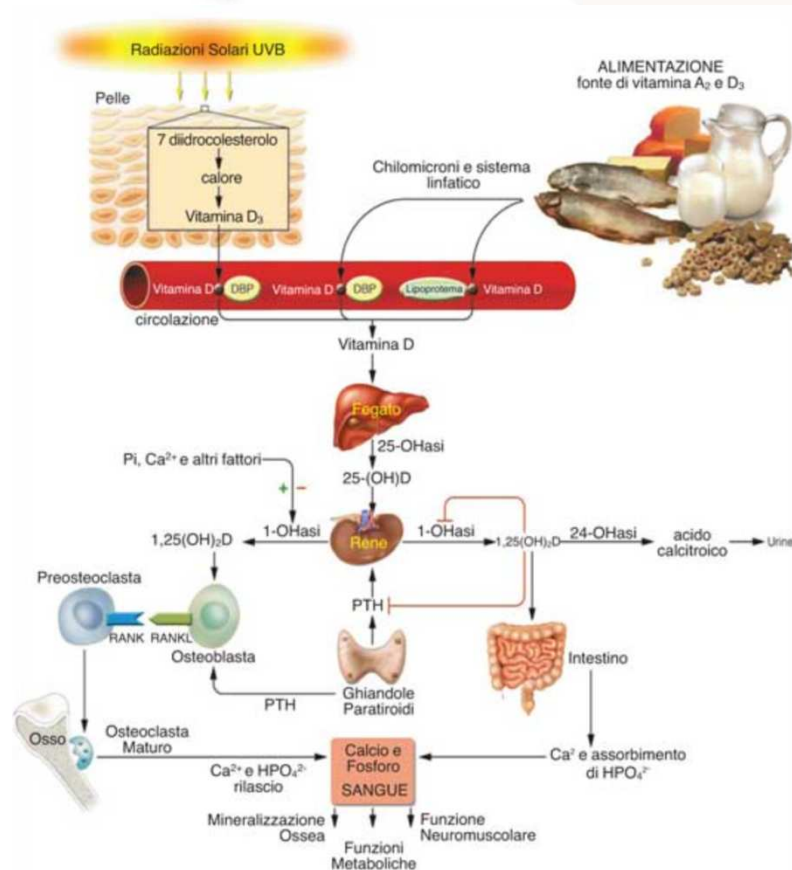
FOSFOREMIA 3.3 mg/dl

CASE REPORT



Vitamina D

REGOLA ASSIEME AL PTH E ALLA CALCITONINA L'OMEOSTASI
DEL **CALCIO** E DEL **FOSFORO**



- FAVORISCE ASSORBIMENTO INTESTINALE DI
CALCIO E FOSFORO

- AUMENTA RIASSORBIMENTO OSSEO

- PROMUOVE MINERALIZZAZIONE OSSEA

- AUMENTA A LIVELLO RENALE LA CAPACITA'
DEL PTH DI RIASSORBIRE CALCIO

Osteopatie Vitamina D correlate

RACHITISMO
OSTEOPOROSI
OSTEOMALACIA



MAGGIORE FRAGILITÀ'
OSSEA E CONSEGUENTE
AUMENTO DEL RISCHIO DI
FRATTURE



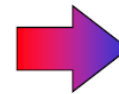


INCIDENZA delle FRATTURE da FRAGILITÀ nel MONDO

Si stima che nel **2000** le nuove fratture da osteoporosi nel mondo siano state **9.000.000**

Nel **2050** potrebbero raggiungere i
33.000.000

1.600.000 fratture femorali
1.700.000 fratture di polso
1.400.000 fratture vertebrali
700.000 fratture omerali



6.000.000 fratture femorali
6.300.000 fratture di polso
5.200.000 fratture vertebrali
2.600.000 fratture omerali

Johnell O, Kanis JA: "An estimate of the world wide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures". OSTEOPOROSIS INT, 2006 17:1726-33

Quaderni
del Ministero
della Salute

Convegno

"Appropriatezza
diagnostica e terapeutica
nella prevenzione
delle fratture da fragilità
da osteoporosi"

20 ottobre 2010
Auditorium
Ministero della Salute
Lungotevere Ripa, 1 - Roma

www.salute.gov.it



In Italia...



Nel 2007 nelle fasce di età **post-menopausale e senile** le fratture di femore sono state **92.000** su un **totale stimato di oltre 280.000** fratture da fragilità

2007

92.000 fratture femorali
59.000 fratture di polso
56.000 fratture vertebrali
38.000 fratture omerali
35.000 fratture di caviglia

2050

143.000 fratture femorali
91.000 fratture di polso
87.000 fratture vertebrali
59.000 fratture omerali
54.000 fratture di caviglia

Quaderni
del Ministero della
Salute

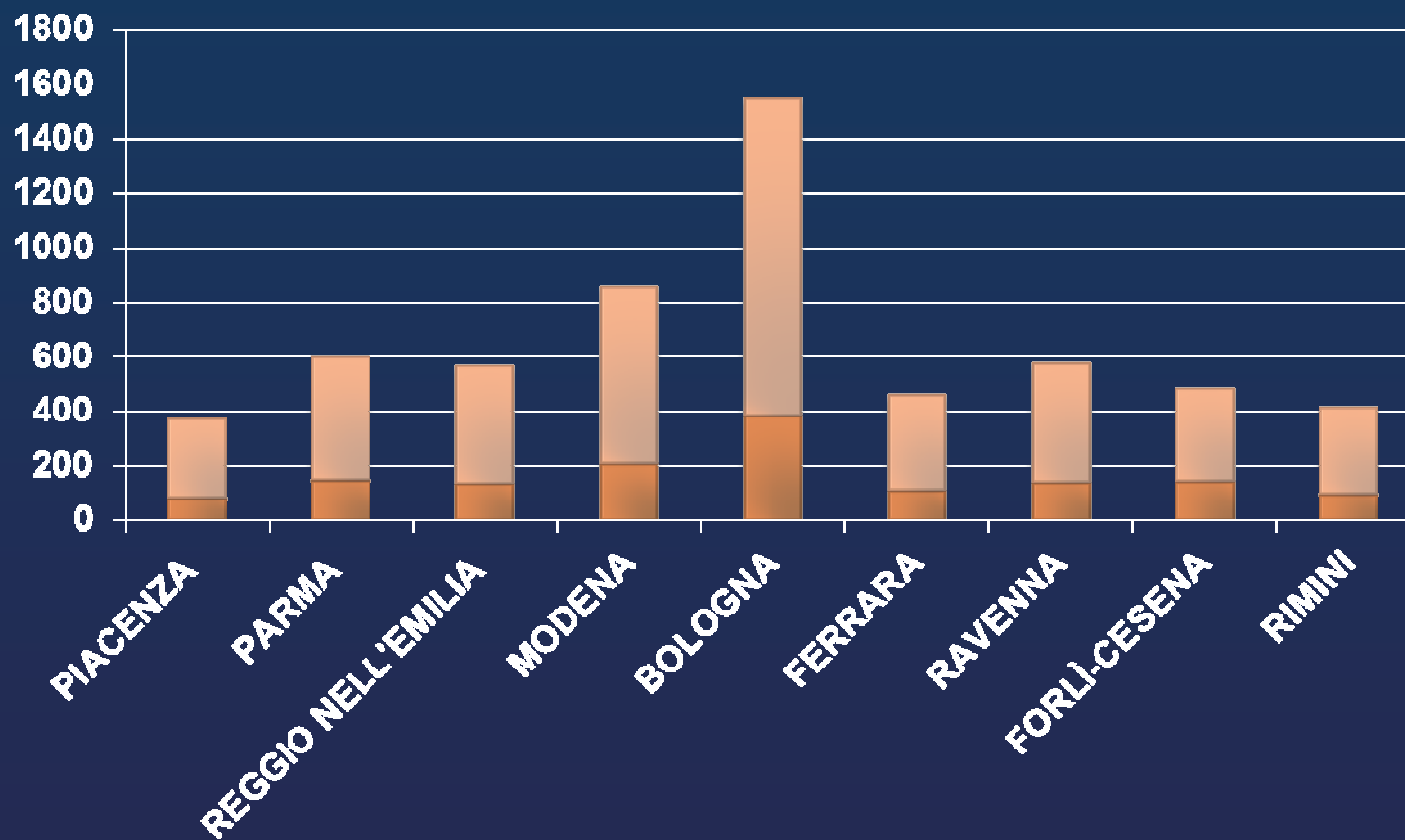
Convegno

“Appropriata
diagnostica e terapia
nella prevenzione
delle fratture da
osteoporosi”

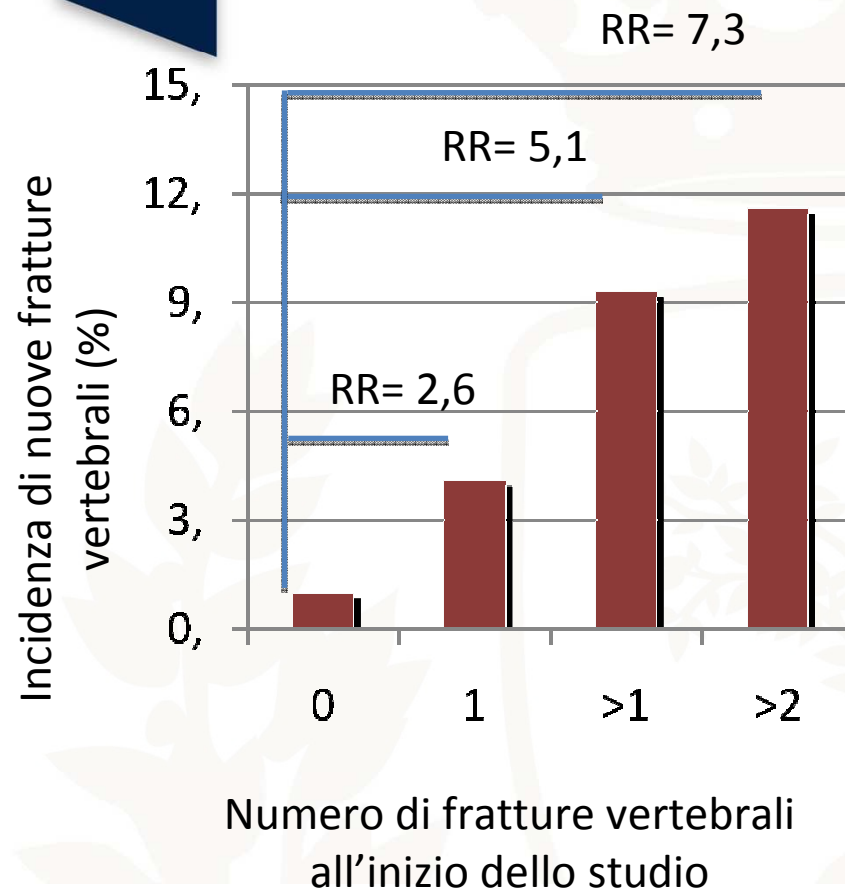
20 ottobre 2007
Auditorium
Ministero della Salute
Lungotevere Ripa, 1

www.salute.gov.it

Fratture di femore prossimale nella popolazione RER di età > 64 anni (2013)



Rischio di rifratture



I PAZIENTI CON UNA FRATTURA DI FEMORE HANNO ENTRO UN ANNO UNA PROBABILITÀ DI RIFRATTURARSI DEL **25%**

UNA FRATTURA DI OMERO PROSSIMALE AUMENTA DI **6 VOLTE** IL RISCHIO ENTRO UN ANNO DI FRATTURA DI FEMORE

LA PRESENZA DI UNA FRATTURA VERTEBRALE AUMENTA DI **5 VOLTE** IL RISCHIO DI AVERE UN'ALTRA FRATTURA VERTEBRALE ENTRO UN ANNO

JAMA. 2001 Jan 17;285(3):320-3.

Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture.

Lindsay R¹, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E.

Osteoporosis VCF



FRATTURE DA FRAGILITÀ

PREVENZIONE

TRATTAMENTO



VIT D

FOO-D!

THE FIVE BEST SOURCES OF VITAMIN D AFTER SUNLIGHT



COD LIVER OIL
1,360 IU / 1 TBSP



MARGARINE
60 IU / 1 TBSP



EGG YOLK
25 IU



OILY FISH
285 IU / 100G



BEEF LIVER
46 IU / 100G

Livelli Plasmatici

SUFFICIENZA > 30 ng/ml

INSUFFICIENZA 20-30 ng/ml

CARENZA < 20 ng/ml

N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266-81.

Vitamin D deficiency.

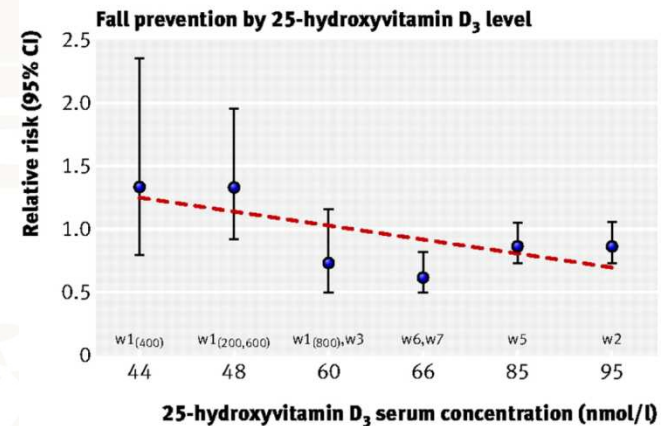
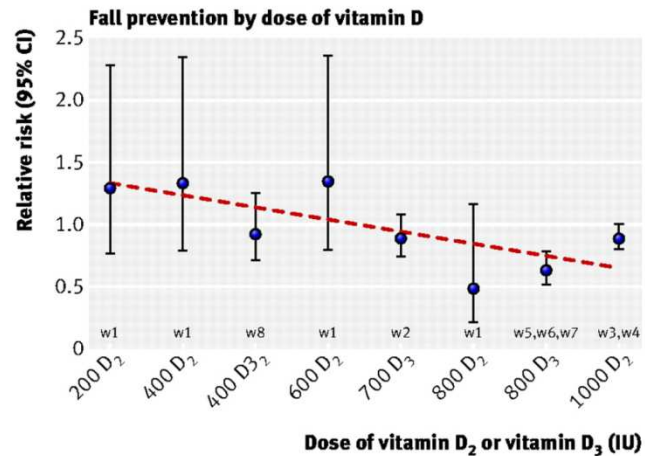
Holick MF¹.

JAMA. 2005 May 11;293(18):2257-64.

Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Bischoff-Ferrari HA¹, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B.

Prevenzione delle cadute



LA SUPPLEMENTAZIONE DI VIT D IN DOSI 700 -1000 UI AL GIORNO RIDUCE IL RISCHIO DI CADUTE DEL **19%**, DEL **26%** CON VIT D3

BMJ. 2009 Oct 1;339:b3692. doi: 10.1136/bmj.b3692.

Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials.

Bischoff-Ferrari HA¹, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J.

Prevenzione delle cadute

Vit D

AUMENTA PERFORMANCE NEUROMUSCOLARE

EFFETTO DIRETTO SULLA FORZA MUSCOLARE GRAZIE A SPECIFICI RECETTORI **VDR**
PRESENTI NEL TESSUTO MUSCOLARE

AUMENTA LA STABILITÀ POSTURALE

Am J Clin Nutr. 2004 Sep;80(3):752-8.

Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y.

Bischoff-Ferrari HA¹, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B.

J Bone Miner Res. 2004 Feb;19(2):265-9.

Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age.

Bischoff-Ferrari HA¹, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W.

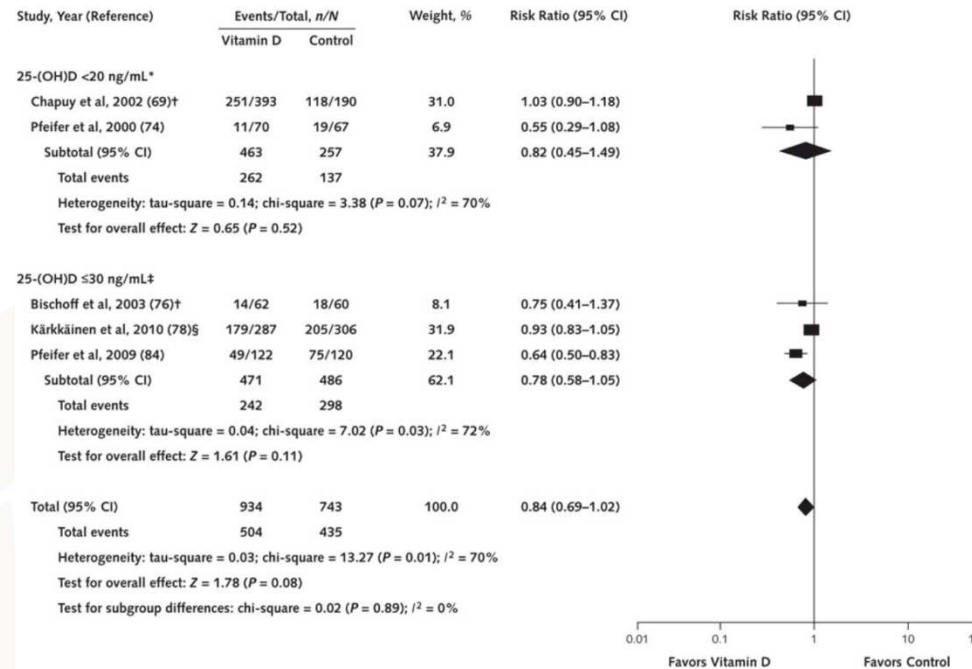


...tuttavia

Screening for Vitamin D Deficiency: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force **FREE** 20 January 2015

Erin S. LeBlanc, MD, MPH; Bernadette Zakher, MBBS; Monica Daeges, BA; Miranda Pappas, MA; and Roger Chou, MD

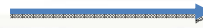
RECENTI STUDI HANNO MESSO IN DISCUSSIONE IL RUOLO DELLA VIT D NELLA PREVENZIONE DEL RISCHIO DI CADUTE



Vitamina D e rimodellamento osseo

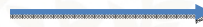
VIT D

OSTEOBLASTI



- AUMENTO ESPRESSIONE DEI VDR
- AUMENTO PROLIFERAZIONE
- AUMENTO APPOSIZIONE OSSEA
- AUMENTO MINERALIZZAZIONE
- AUMENTO ANGIOGENESI

OSTEOCLASTI



- SIGNALLING INDIRECTO TRAMITE OSTEOBLASTI
- AUMENTO RIASSORBIMENTO OSSEO

CONDROCITI



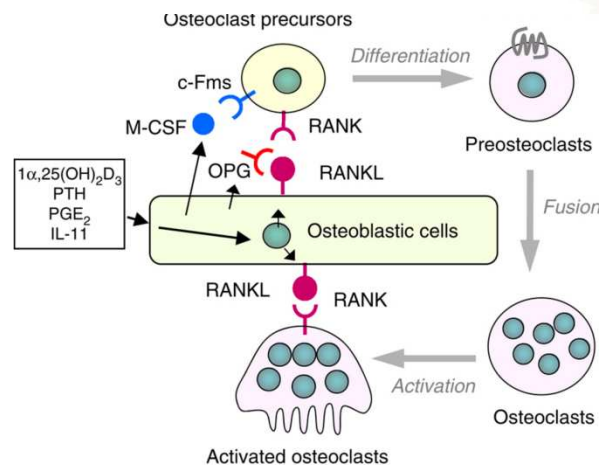
- AUMENTO ESPRESSIONE DEI VDR
- AUMENTO ESPRESSIONE MMP

Int J Endocrinol. 2015;2015:383918. doi: 10.1155/2015/383918. Epub 2015 Jul 2.

Role of Vitamin D in Osteoarthritis: Molecular, Cellular, and Clinical Perspectives.

Mabey T¹, Honsawek S².

Vitamina D e rimodellamento osseo



LA VIT D DETERMINA UN'AUMENTATA ESPRESSIONE DI RANKL SULLA MEMBRANA DEGLI OSTEOBLASTI PROMUOVENDO LA DIFFERENZIAZIONE E L'ATTIVAZIONE DEI PRECURSORI DEGLI OSTEOCLASTI

tuttavia

UNA **PROLUNGATA SOMMINISTRAZIONE** DI VIT D E' IN GRADO DI RIDURRE L'ESPRESSIONE DI RANKL PER IL FENOMENO DI DOWN-REGULATION RECETTORIALE

[Clin Calcium](#). 2015 Mar;25(3):395-402. doi: [ClicCa1503395402](#).

[Current Topics on Vitamin D. The role of active forms of vitamin D in regulation of bone remodeling].

[Article in Japanese]

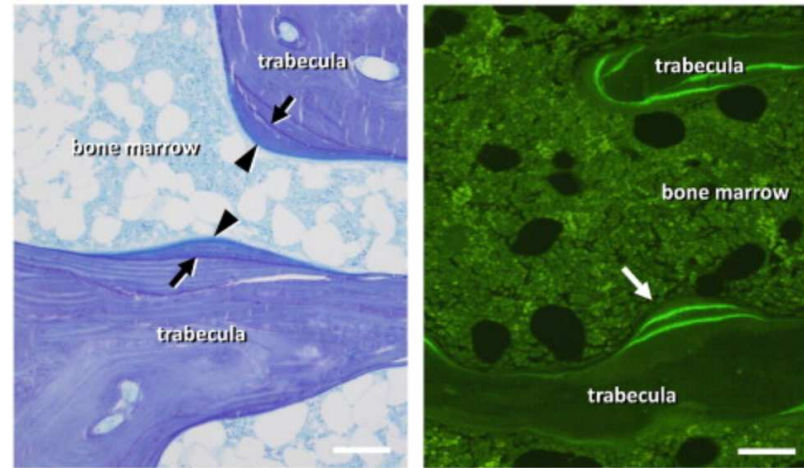
Nakamichi Y¹, Takahashi N.

[J Steroid Biochem Mol Biol](#). 2013 Jul;136:178-82. doi: [10.1016/j.jsbmb.2012.10.004](#). Epub 2012 Oct 13.

Eldecalcitol and calcitriol stimulates **bone minimodeling, focal bone formation without prior bone resorption, in rat trabecular bone.**

Saito H¹, Takeda S, Amizuka N.

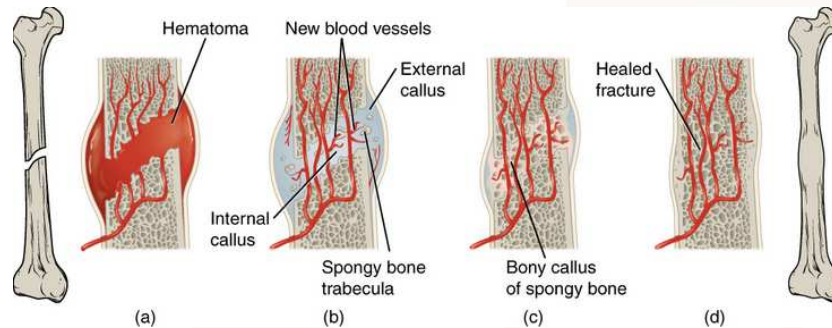
Vitamina D e rimodellamento osseo



STIMOLA LE REAZIONI ENZIMATICHE VOLTE A CREARE CROSSLINKS DEL COLLAGENE DELLA MATRICE OSSEA, MIGLIORANDO LE PROPRIETÀ BIOMECCANICHE E LA **BONE QUALITY**

Bone healing

RUOLO DELLA VIT D NEL PROCESSO DI GUARIGIONE DELLE FRATTURE



What Is the Role of Vitamin D Supplementation in Acute Fracture Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Hypovitaminosis D and Supplementation Efficacy

Sheila Sprague, PhD,*† Brad Petrisor, MD, MSc, FRCSC,* Taryn Scott, MSW,†
Tahira Devji, BSc,† Mark Phillips, BSc,* Hayley Spurr, BS,‡ Mohit Bhandari, MD, PhD, FRCSC,*†
and Gerard P. Slobogean, MD, MPH, FRCSC*§

J Orthop Res. 1998 Nov;16(6):650-3.

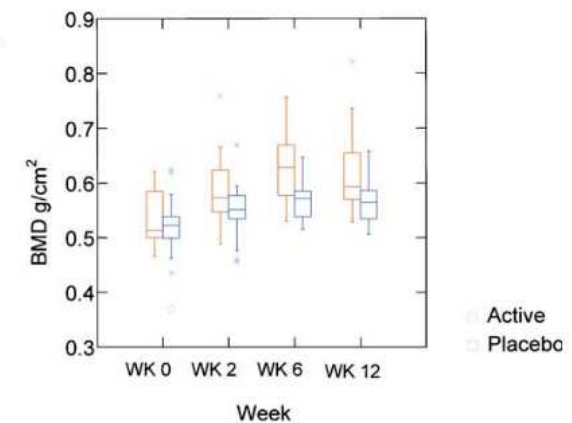
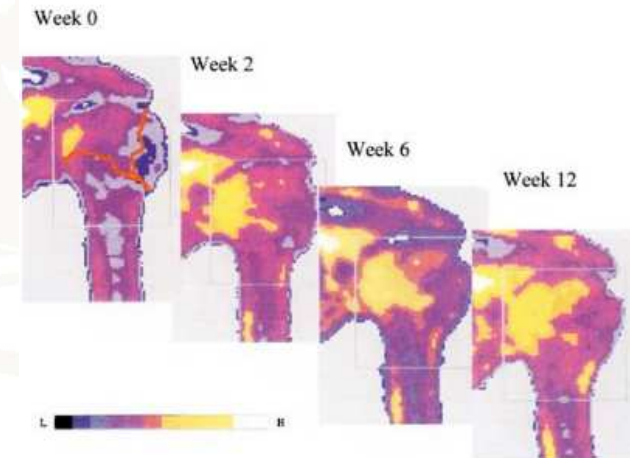
Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats.

Delgado-Martínez AD¹, Martínez ME, Carrascal MT, Rodríguez-Avial M, Munuera L.

-STIMOLA LA PROLIFERAZIONE E LA
DIFFERENZIAMENTO DELLE CELLULE
OSTEOPROGENITRICI A LIVELLO DEL
CALLO OSSEO

Bone healing

-IN ASSOCIAZIONE CON IL CALCIO
FAVORISCE IL BONE HEALING,
PROMUOVENDO LA MATURAZIONE E LA
MINERALIZZAZIONE DEGLI OSTEONI,
INCREMENTANDO LA **CALLUS STRENGTH**



[Calcif Tissue Int. 2004 Sep;75\(3\):183-8.](#)

The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study.

[Doetsch AM¹](#), [Faber J](#), [Lynnerup N](#), [Wätjen I](#), [Bliddal H](#), [Danneskiold-Samsøe B](#).

Letteratura

THE LANCET



Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis 11 October 2013

Prof Ian R Reid, MD  , Mark J Bolland, PhD, Andrew Grey, MD

Findings

Of 3930 citations identified by the search strategy, 23 studies (mean duration 23.5 months, comprising 4082 participants, 92% women, average age 59 years) met the inclusion criteria. 19 studies had mainly white populations. Mean baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentration was less than 50 nmol/L in eight studies (n=1791). In ten studies (n=2294), individuals were given vitamin D doses less than 800 IU per day. Bone mineral density was measured at one to five sites (lumbar spine, femoral neck, total hip, trochanter, total body, or forearm) in each study, so 70 tests of statistical significance were done across the studies. There were six findings of significant benefit, two of significant detriment, and the rest were non-significant. Only one study showed benefit at more than one site. Results of our meta-analysis showed a small benefit at the femoral neck (weighted mean difference 0.8%, 95% CI 0.2–1.4) with heterogeneity among trials ($I^2=67%$, $p<0.00027$). No effect at any other site was reported, including the total hip. We recorded a bias toward positive results at the femoral neck and total hip.

Interpretation

Continuing widespread use of vitamin D for osteoporosis prevention in community-dwelling adults without specific risk factors for vitamin D deficiency seems to be inappropriate.

Nota 79



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

DETERMINAZIONE

Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati) (1). E' stato documentato inoltre che la carenza di vitamina D può vanificare in gran parte l'effetto dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi (2,3). La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorenti i traumi.

MEDICI OSPEDALIERI:

si preoccupano esclusivamente
del trattamento in acuto

MEDICO DI BASE:

non tiene conto
dell'osteoporosi

**LA MAGGIOR PARTE DEI PAZIENTI CON FRATTURA DA
FRAGILITÀ NON RICEVE UN TRATTAMENTO PER
L'OSTEOPOROSI...**



Mancata opportunità di effettuare una adeguata prevenzione

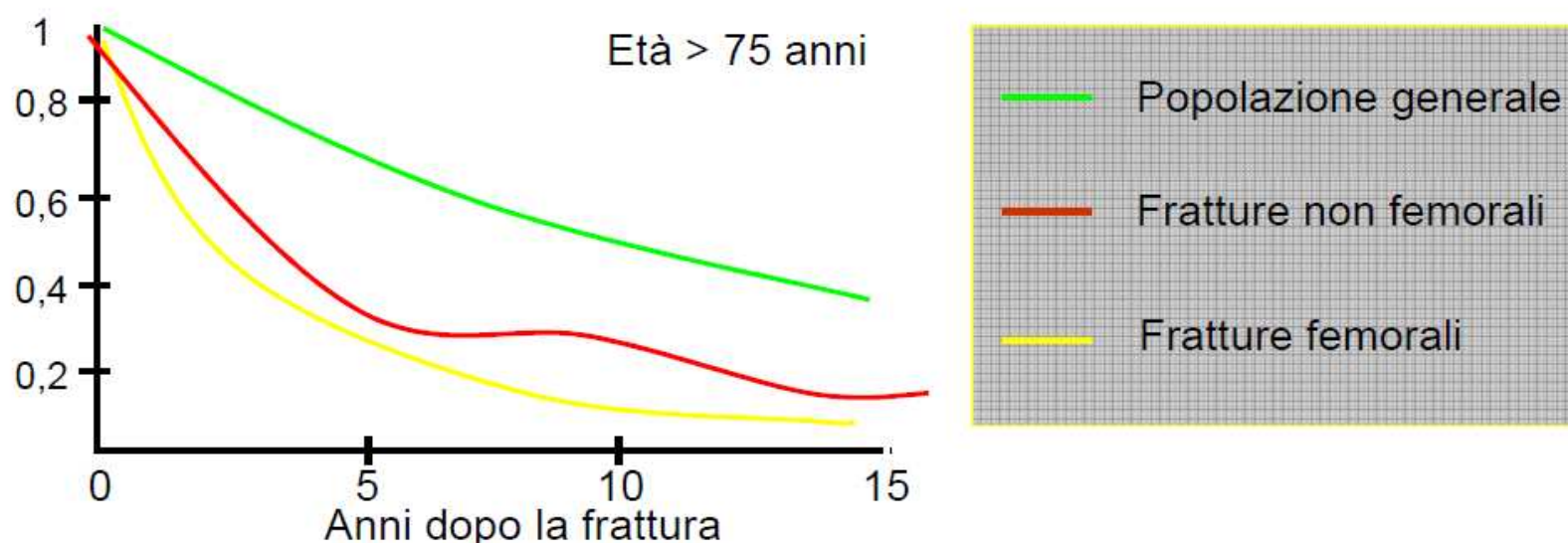


AUMENTO DEL RISCHIO DI RIFRATTURA

FRATTURE DA FRAGILITÀ E MORTALITÀ

Mortalità a seguito dei principali tipi di fratture osteoporotiche nelle donne e negli uomini

Probabilità di sopravvivenza



L'incremento della mortalità persiste per 5 anni per tutte le fratture e sino a 10 anni per la frattura di femore.

Bluc et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women JAMA 2009;301(5):513-521

Mortalità in relazione al tempo di attesa dell'intervento

Early Mortality After Hip Fracture: Is Delay Before Surgery Important?

Christopher G. Moran, Russell T. Wenn, Manoj Sikand and Andrew M. Taylor
J. Bone Joint Surg. Am. 87:483-489, 2005. doi:10.2106/JBJS.D.01796

Studio prospettico su 2660 pz ≥ 65 aa

Mortalità media			Mortalità a 30 gg in pz operati entro		
30 gg	90 gg	1 anno	il 1° gg	tra 1°-4° gg	oltre il 4° gg
9%	19%	30%	8,7%	7,3%	10,7%*

* statisticamente significativo (persistente a 90 gg e 1 anno)

pz con comorbidità già presenti al ricovero, indipendentemente da quando vengono sottoposti all'intervento chirurgico, hanno una mortalità a 30 gg del **17%**

Analisi dei costi



Osteoporos Int. 2014 Jun;25(6):1797-806. doi: 10.1007/s00198-014-2698-1. Epub 2014 Apr 2.

Cost-effectiveness analysis of hip fracture prevention with vitamin D supplementation: a Markov micro-simulation model applied to the French population over 65 years old without previous hip fracture.

Zarca K¹, Durand-Zaleski I, Roux C, Souberbielle JC, Schott AM, Thomas T, Fardellone P, Benhamou CL.

+ Author information

Abstract

We performed a cost-effectiveness analysis of four vitamin D supplementation strategies for primary prevention of hip fracture among the elderly population and found that the most cost-effective strategy was screening for vitamin D insufficiency followed by adequate treatment to attain a minimum 25(OH) serum level.

INTRODUCTION: Vitamin D supplementation has a demonstrated ability to reduce the incidence of hip fractures. The efficiency of lifetime supplementation has not yet been assessed in the population over 65 years without previous hip fracture. The objective was to analyze the efficiency of various vitamin D supplementation strategies for that population.

METHODS: A Markov micro-simulation model was built with data extracted from published studies and from the French reimbursement schedule. Four vitamin D supplementation strategies were evaluated on our study population: (1) no treatment, (2) supplementation without any serum level check; (3) supplementation with a serum level check 3 months after initiation and subsequent treatment adaptation; (4) population screening for vitamin D insufficiency followed by treatment based on the vitamin D serum level.

RESULTS: "Treat, then check" and "screen and treat" were two cost-effective strategies and dominated "treat without check" with incremental cost-effectiveness ratios of €5,219/quality-adjusted life-years (QALY) and €9,104/QALY, respectively. The acceptability curves showed that over €6,000/QALY, the "screen and treat" strategy had the greatest probability of being cost-effective, and the "no treatment" strategy would never be cost-effective if society were willing to spend over €8,000/QALY. The sensitivity analysis showed that among all parameters varying within realistic ranges, the cost of vitamin D treatment had the greatest effect and yet remained below the WHO cost-effectiveness thresholds.

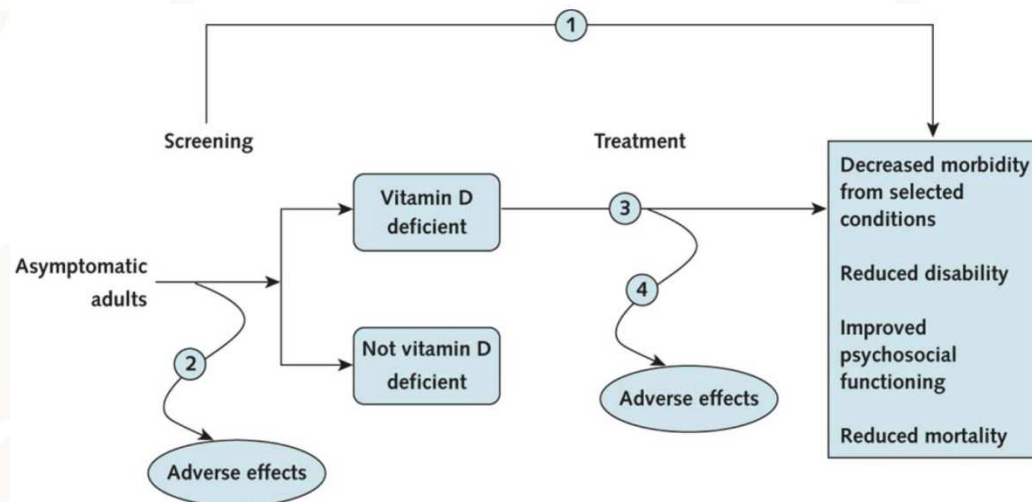
CONCLUSIONS: Population screening for vitamin D insufficiency followed by treatment based on the vitamin D serum level is the most cost-effective strategy for preventing hip fracture occurrence in the population over 65 years old.

Analisi dei costi

Screening for Vitamin D Deficiency: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force FREE 20 January 2015

Erin S. LeBlanc, MD, MPH; Bernadette Zakher, MBBS; Monica Daeges, BA; Miranda Pappas, MA; and Roger Chou, MD

Conclusion: Treatment of vitamin D deficiency in asymptomatic persons might reduce mortality risk in institutionalized elderly persons and risk for falls but not fractures.



CASE REPORT

PZ DI 61 ANNI, SESSO F

LOW-ENERGY FALL (INCIAMPANDO NEL GUINZAGLIO DEL CANE)



CASE REPORT

ANAMNESI

MENOPAUSA ALL'ETÀ DI 52 ANNI

IN TERAPIA CON VIT D + ALENDRONATO DA 5 ANNI

DEXA 2014 : TSCORE -1.9 (LOMBARE), -2.0 (FEMORALE)

CASE REPORT

RX RACHIDE



“ASPETTO CUNEIZZATO DEL SOMA DI T4 E T5 CON
INFOSSAMENTO DELLA LIMITANTE CRANIALE...
CUNEIZZAZIONE DEL SOMA DI L1 E DI L3”

CASE REPORT

ESAMI EMATICI

PTH 75 pg/ml

CALCIURIA 24 H 7 mg/dl

ALP 58 U/L

TSH 0.83 microU/ml

VITAMINA D 18.7 ng/ml

FT3 2.6 pg/ml

CALCEMIA 9.3 mg/dl

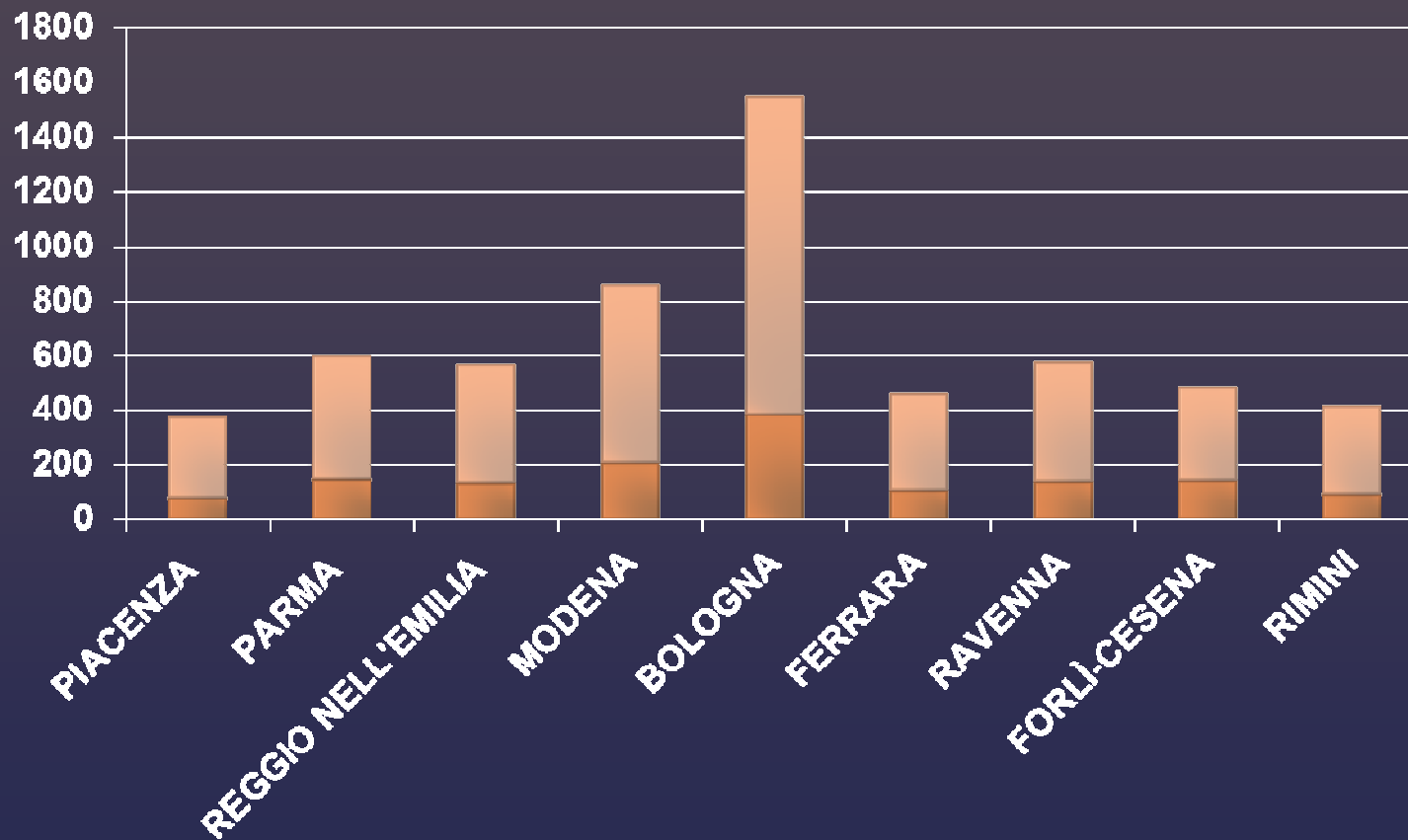
FT4 10.6 pg/ml

FOSFOREMIA 2.8 mg/dl

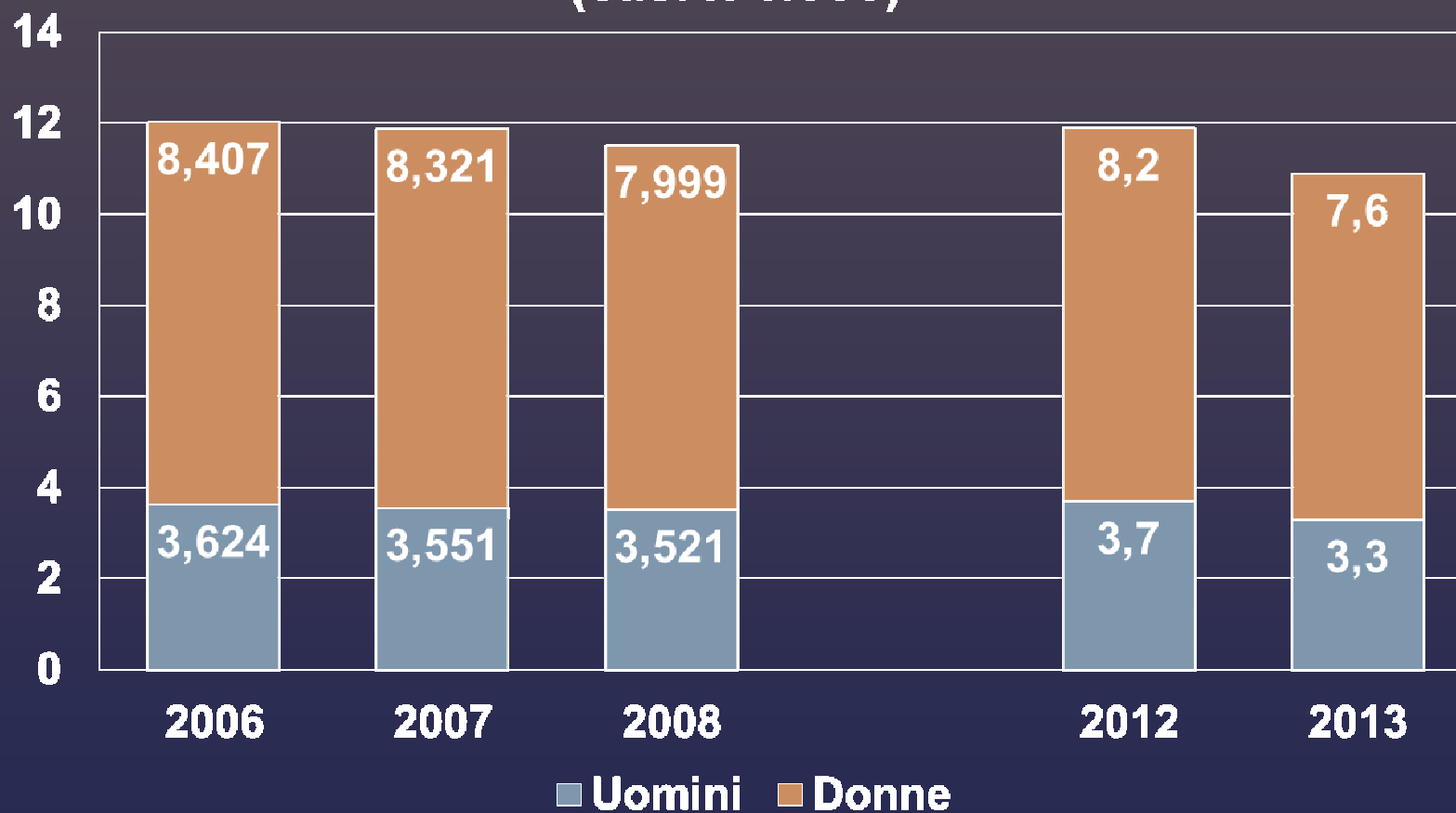
CASE REPORT



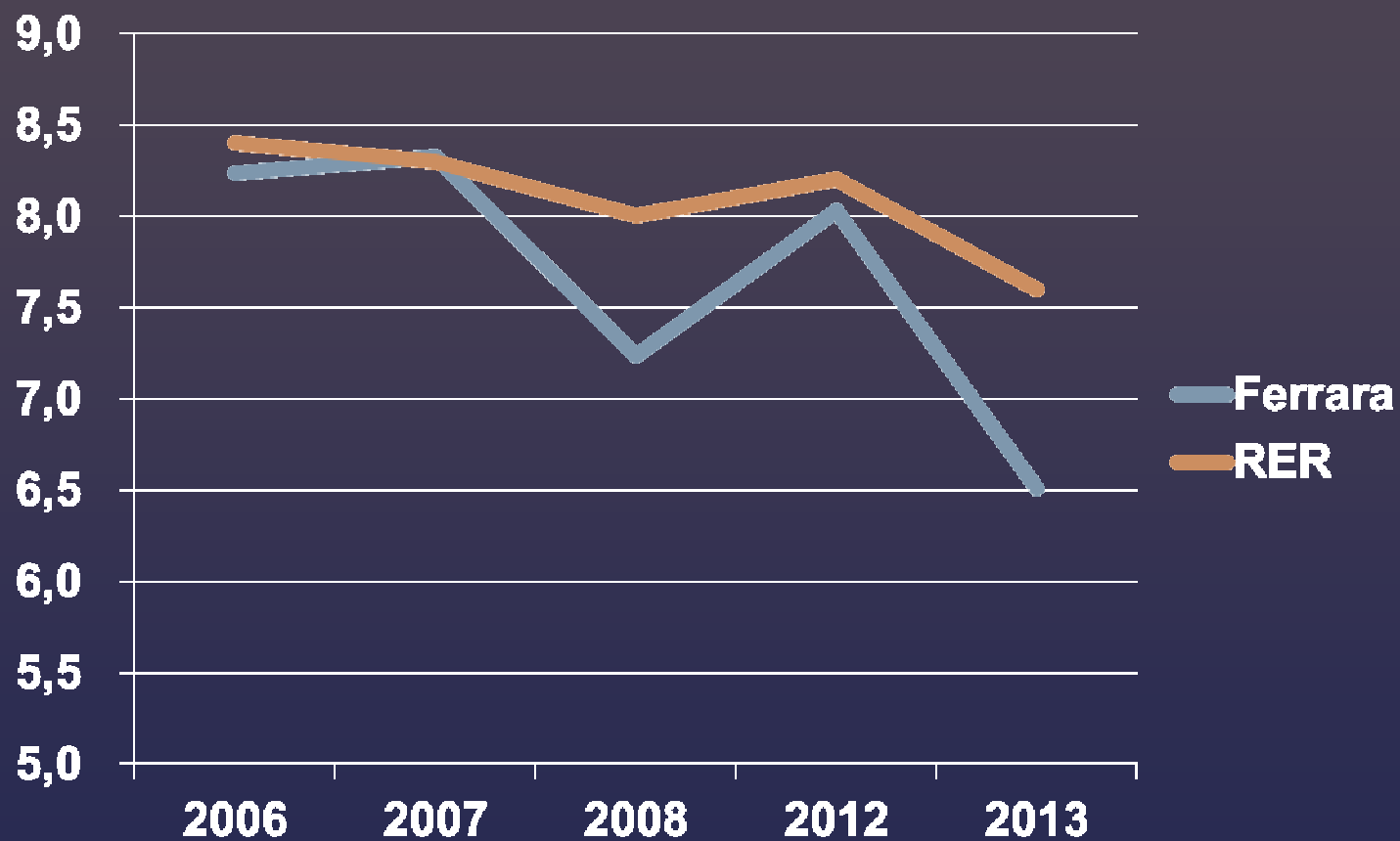
Fratture di femore prossimale nella popolazione RER di età > 64 anni (2013)



**Incidenza di fratture prossimali di femore in
RER (popolazione di età > 64 anni)
(casi x 1.000)**



Incidenza fratture prossimali di femore (donne > 64 anni)



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

