

Terapia con calcio e vitamina D nel paziente anziano: aspetti clinici ed economici

Calcio e vitamina D sono nutrienti essenziali ed una risorsa aggiuntiva nel trattamento e nella prevenzione dell'osteoporosi. A fronte della loro indiscussa utilità, la maggior parte delle persone non introduce con la dieta le quantità raccomandate, soprattutto dopo la menopausa. La supplementazione calcio-vitaminica deve essere associata nelle fasi precoci della menopausa a farmaci antiriassorbimento, mentre numerosi studi evidenziano che la sola supplementazione è talora in grado di azzerare la perdita di massa ossea in età senile. Le quantità necessarie sono di circa 1000-1500 mg/die di calcio e 400-800 UI/die di vitamina D. Deve essere inoltre ricordato che il trattamento con calcio e vitamina D risulta dotato di elevato rapporto costo efficacia a causa del basso prezzo di acquisto del farmaco. (*Trends Med* 2002; 2 (1):9-19).

© 2002 Pharma Project Group srl

Maurizio Rossini

Silvano Adami

Divisione di Reumatologia
Università di Verona

Key words:
osteoporosis
calcium
vitamin D
aging

 **Silvano Adami**

Cattedra di Reumatologia
Università di Verona

Centro Ospedaliero Clinicizzato
37067 Valeggio sul Mincio -VR-

Le motivazioni per l'utilizzo di supplementi di calcio e vitamina D nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi senile possono essere ricondotte ad evidenze di ordine fisiopatologico, epidemiologico, clinico e farmacoeconomico.

Evidenze fisiopatologiche

Il deficit di calcio

I livelli sierici di calcio vengono mantenuti entro limiti molto precisi e ristretti grazie ad un delicato sistema di controllo. Così, in caso di carenza alimentare o di difettoso assorbimento intestinale di calcio, la calcemia tende a diminuire con conseguente stimolo della secrezione di PTH, che normalizza la calcemia promuovendo il riassorbimento tubulare di calcio e aumentando l'attivazione della vitamina D e

quindi l'efficienza dell'assorbimento intestinale di calcio (figura 1). Se il deficit calcico è più severo e protratto, l'iperparatiroidismo secondario è più spiccato e si associa anche ad un maggior riassorbimento osseo. Il PTH promuove nel contempo l'eliminazione renale del fosfato, per eliminarne l'eccesso accumulato per le sue azioni ossee ed intestinali.

Questa regolazione omeostatica rende ragione dei livelli calcemici perfettamente normali rinvenuti anche in caso di deficit protratti e severi dell'apporto di calcio, associati invece ad una rapida perdita di tessuto osseo. Nell'anziano il riassorbimento tubulare di calcio, e soprattutto l'assorbimento intestinale del medesimo, sono progressivamente compromessi e ciò fa aumentare considerevolmente il fabbisogno minimo giornaliero (da 800 a 1500 mg/

Figura 1. Meccanismi compensatori associati a ridotto introito di calcio.

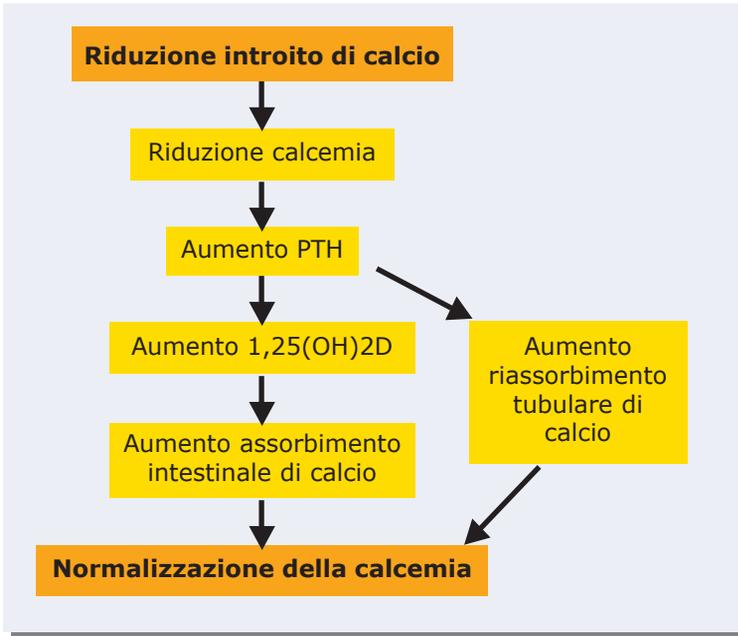
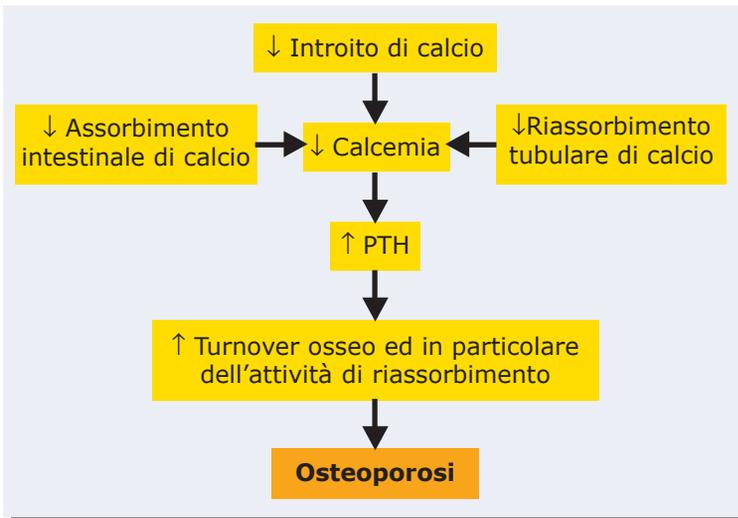


Figura 2. Fisiopatologia del metabolismo calcico in età senile.



die)¹ (figura 2). I deficit più severi si verificano quando è carente anche la vitamina D, per cui l'efficienza dell'assorbimento digiunale del calcio è ulteriormente compromessa.

Il deficit di vitamina D

L'apporto di vitamina D deriva per il 30% dall'alimentazione (prevalentemente grassi animali) e per il 70% dalla conversio-

ne nel sottocute del 7-deidrocolesterolo a vitamina D ad opera della luce UV solare. Questa vitamina è molto liposolubile per cui può accumularsi in larghe quantità nel tessuto adiposo, da dove viene rilasciata lentamente nel torrente circolatorio. La vitamina D presente in circolo viene idrossilata in posizione 25 dal fegato senza alcun dispendio energetico, dan-

do origine alla 25OH-vitamina D (25OHD) che rappresenta il metabolita della vitamina D più presente in circolo. La 25OHD può essere attivata a livello renale in 1,25(OH)2D (o disattivata in 24,25(OH)2D) in funzione dei livelli circolanti di PTH, calcio e fosforo (figura 3).

Lo stato vitaminico D può essere valutato misurando la concentrazione ematica di 25OHD. Sino a qualche anno fa valori ritenuti normali erano quelli superiori a 35 nmol/L. Secondo studi recenti la soglia minima di 25OHD per evitare una condizione di iperparatiroidismo secondario sarebbe più elevata di 50 nmol/L². Sono state pertanto proposte le seguenti soglie e classificazioni:

- livelli sierici di 25OHD inferiori a 50 nmol/L = insufficienza
- livelli sierici di 25OHD compresi tra 25 nmol/L e 12,5 nmol/L = carenza modesta
- livelli sierici di 25OHD inferiori alle 12,5 nmol/L = carenza grave.

Livelli elevati di 25OHD, sino a 1000 nmol/L, non hanno alcun significato patologico ed indicano solo che la supplementazione non è necessaria.

Dal punto di vista fisiopatologico, alle prime due condizioni si associano aumentati livelli di PTH e quindi del turnover osseo e della velocità di perdita di massa ossea. In condizioni di grave e protratta carenza, i livelli di calcemia e fosforemia diminuiscono e si possono osservare difetti di mineralizzazione di tipo osteomalacico. Il deficit di vitamina D provoca inoltre un quadro di miopatia prossimale³ o comunque di deficit muscolare^{4,5} responsabile di aumentato rischio di cadute e quindi di frattura, indipendentemente dagli

effetti deleteri sulla massa ossea (figura 4).

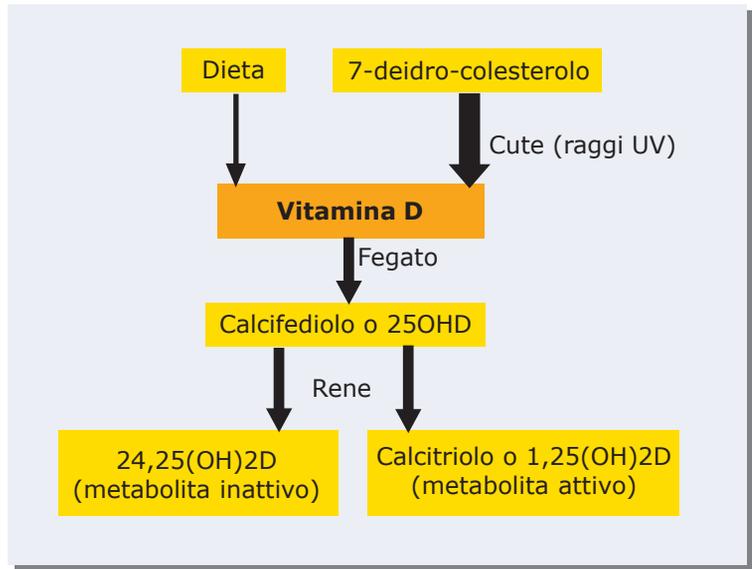
L'anziano è particolarmente esposto al rischio di ipovitaminosi D, sia per il tipo di dieta frequentemente seguito sia per la scarsa esposizione solare. Ciò è aggravato dal fatto che nell'anziano la conversione dal 7-deidrocolesterolo in provitamina D3 a livello dell'epidermide è molto meno efficiente che nel giovane.

Evidenze epidemiologiche

Il deficit di calcio

Numerosi studi epidemiologici hanno mostrato un'associazione fra ridotto introito di calcio nel corso della vita, grado di osteopenia e rischio di frattura⁶⁻¹⁵. Altri studi hanno anche evidenzia-

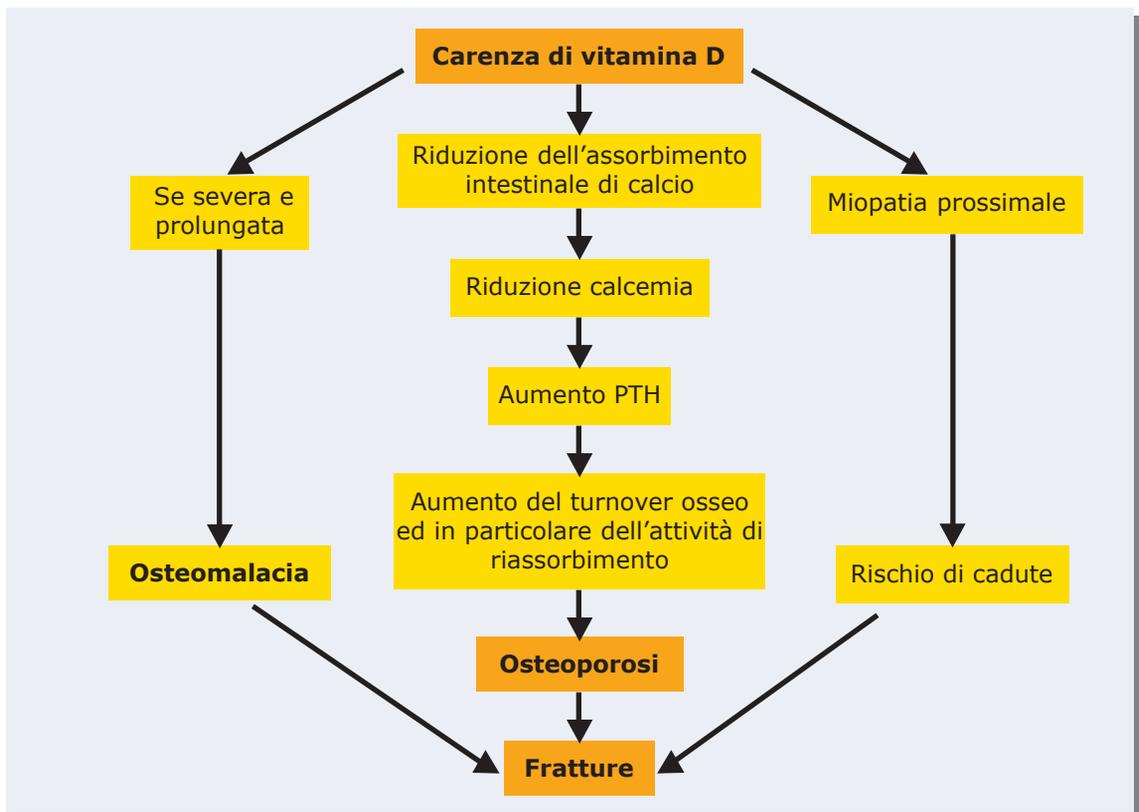
Figura 3. Metabolismo della vitamina D.



to che l'assunzione giornaliera di calcio con la dieta è largamente inadeguata, specie nei soggetti a maggior rischio di osteoporosi, come le donne dopo la meno-

pausa e gli anziani nei quali il fabbisogno di calcio è dell'ordine di 1200-1500 mg/die. In una specifica indagine europea (studio SENECA)¹⁶ è stata valutata

Figura 4. Carenza di vitamina D e rischio di frattura.



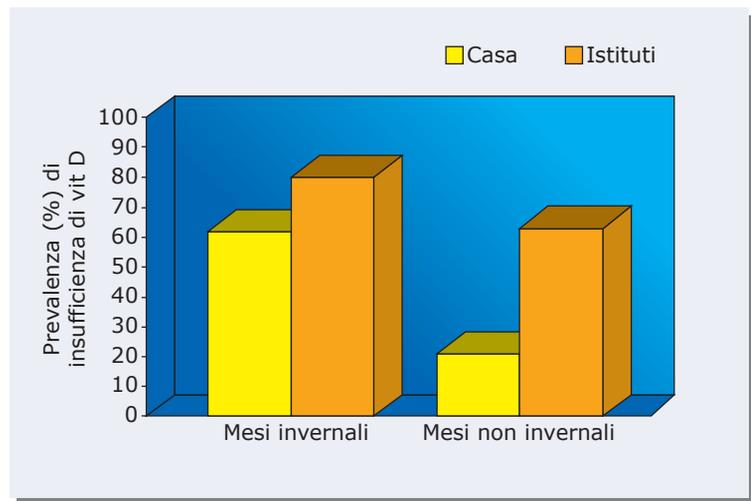
L'assunzione dietetica di calcio in 2.586 pazienti anziani (>70 anni) selezionati in 12 Paesi europei. In Italia i livelli medi di introito di calcio sono risultati inferiori di circa il 37% rispetto all'ADR (Apporto Dietetico Raccomandato). Inoltre, il 20% della popolazione mostrava livelli di intake inferiori a 500 mg/die: a tale limite corrisponde sicuramente la negativizzazione del bilancio osseo ed una condizione di iperparatiroidismo secondario. In termini di prevalenza, la proporzione di pazienti con introito di calcio inadeguato supera, in particolare nel sesso femminile, il 60% già dopo i 60 anni. Recentemente sono stati presentati i risultati preliminari di una vasta indagine condotta alle soglie del 2000 su tutto il territorio nazionale¹⁷, che ha confermato e documentato la diffusione e la persistenza del problema relativo al ridotto introito alimentare di calcio: l'introito medio giornaliero in donne di età compresa tra 60 e 80 anni in Italia è risultato di soli 784 mg/die; il deficit maggiore rispetto al fabbisogno è stato osservato nel Sud Italia.

Il deficit di vitamina D

In numerosi studi è stata dimostrata anche una relazione tra deficit di vitamina D e rischio di frattura, in particolare del fe-

Lo studio SENECA ha dimostrato che in Italia l'introito medio di calcio è più basso di quello raccomandato (-37%), con una quota consistente di popolazione con intake <500 mg/die, un valore cui segue iperparatiroidismo secondario.

Figura 5. Prevalenza di ipovitaminosi D negli anziani, in diversi periodi dell'anno. (Adattata da Rossini M²⁵).



more¹⁸⁻²⁴. I casi di grave carenza sono relativamente rari e limitati a stati di malnutrizione o di disabilità. L'insufficienza di vitamina D è invece assai frequente, soprattutto tra i soggetti anziani e nei mesi invernali. In Italia nel 1990, il nostro gruppo ha osservato che, ponendo quale limite inferiore per il 25OHD un valore di 25 nmol/L, il 38% dei soggetti adulti afferenti ad un laboratorio per lo screening biochimico risultava ipovitaminosico nel periodo tardo autunnale e invernale; la prevalenza di ipovitaminosi D risultava ancora più accentuata nei soggetti anziani e nel corso di tutto l'anno nei reparti di lungodegenza²⁵ (figura 5).

I risultati di questo nostro studio sono stati sostanzialmente confermati da tre più recenti indagini condotte oltre che nel Nord anche nel Centro e nel Sud Italia. In termini di prevalenza, l'ipovitaminosi D nei mesi invernali e primaverili è stata riportata nel 35% circa delle donne in postmenopausa che si sottoponevano nel Nord Italia a screening per osteoporosi di età media intorno ai 60 anni, ed in più

del 50% di quelle ultrasessantenni²⁶. Nel mese di febbraio, nella popolazione ospedalizzata e lungodegente del Centro Italia si arriva rispettivamente al 70% ed all'80% di prevalenza di ipovitaminosi D, con una prevalenza di oltre il 30% in donne sane in età postmenopausale²⁷. I risultati preliminari di un recente studio multicentrico esteso su tutto il territorio nazionale e condotto alle soglie del 2000 confermano che l'ipovitaminosi D costituisce in Italia ancora un problema grave e sottovalutato, specie in età avanzata od in presenza di comorbidità²⁸ (figura 6).

È probabile che alla nostra latitudine ci si ritenga scarsamente a rischio per ragioni climatiche. In realtà da studi europei ed internazionali^{29,30} è emerso che le più basse concentrazioni di 25OHD e la maggior prevalenza di ipovitaminosi D sono rilevabili nei Paesi del Sud Europa (Spagna, Italia e Grecia), dove teoricamente maggiore è l'esposizione ai raggi solari (figura 7). Occorre peraltro sottolineare che l'integrazione di vitamina D negli alimenti e l'uso

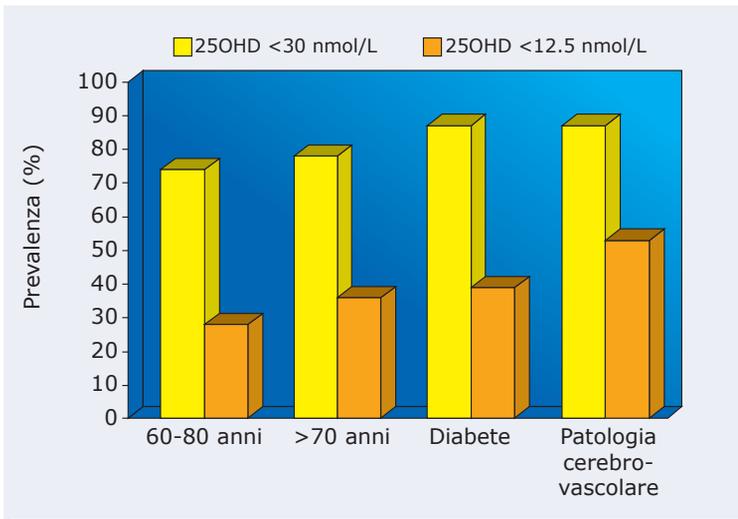
di supplementi di vitamina D sono spesso ignorate nei Paesi mediterranei, mentre è pratica comune nei Paesi scandinavi. Recentemente è stato riportato che oltre il 40% dei soggetti afferenti ad un reparto di medicina di Boston, che si trova ad una latitudine simile a quella dell'Italia, risulta carente di vitamina D, anche in assenza di fattori di rischio noti per ipovitaminosi D³¹.

Evidenze di efficacia clinica

Il trattamento con calcio

In termini di effetti sulla massa ossea, numerosi studi osservazionali non controllati o condotti verso controlli retrospettivi, suggeriscono che la supplementazione calcica (mediamente 500-1500 mg/die) riduce la velocità di perdita minerale. Evidenze relative al beneficio della sola supplementazione calcica derivano anche da recenti grandi trials randomizzati con farmaci specifici per l'osteoporosi (bisfosfonati, estrogeni e SERMs). In questi studi i pazienti in "placebo" che assumevano cal-

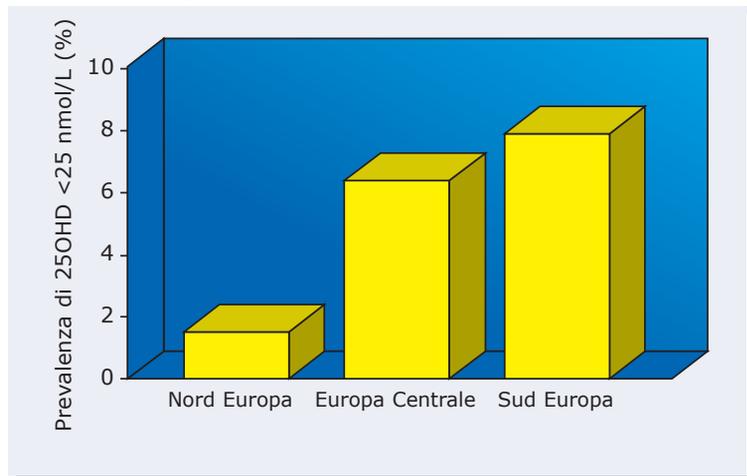
Figura 6. Prevalenza di ipovitaminosi D in rapporto all'età ed alla presenza di malattie concomitanti. Registrazione effettuata nel periodo febbraio-marzo. (Adattata da Adami S²⁸).



cio non perdevano, o addirittura aumentavano la massa ossea. Sono disponibili anche studi prospettici randomizzati mirati: come prevedibile i risultati migliori e più sicuri si osservano lontano dall'età di menopausa, quando acquista maggiore rilevanza patogenetica il deficit di calcio rispetto a quello estrogenico, e quando è anche più frequente il deficit di calcio alimentare. Una metanalisi su 13 studi randomizzati condotti per

due anni mostra che la perdita minerale è attenuata in tutti i siti scheletrici, rispetto ai controlli, anche se in alcune sedi, ed in particolare nell'avambraccio, la perdita ossea non è bloccata completamente³². Come prevedibile, sulla base delle conoscenze relative al rimodellamento osseo, i risultati migliori si osservano nell'osso trabecolare, mentre in quello corticale si verifica solo un'attenuazione della perdita; i markers di turnover osseo, primariamente quelli di riassorbimento, si riducono di un 15-20% e rimangono soppressi durante il trattamento. Numerosi studi osservazionali hanno documentato l'influenza dell'apporto dietetico di calcio sul rischio di frattura femorale³³. L'effetto di supplementi di calcio non addizionati con vitamina D, è stato poco indagato. In uno studio caso-controllo condotto in alcuni centri europei è stata riportata una riduzione di fratture femorali del 25%, con un effetto crescente nel tempo (-41% se il trattamento era protratto per più di 3 anni)³⁴. Trials prospettici randomizzati, su ca-

Figura 7. Prevalenza di ipovitaminosi D in Europa. (Adattata e modificata da Lips P³⁰).



sistiche limitate, sembrano suggerire un qualche effetto positivo della sola somministrazione del calcio nella prevenzione primaria e secondaria delle fratture vertebrali^{35,36}.

Il trattamento con vitamina D

Con la somministrazione della sola vitamina D sono stati riportati effetti positivi in termini metabolici (riduzione dei livelli sierici di PTH e degli indici di turnover osseo) e densitometrici. Uno studio osservazionale indica la capacità preventiva della vitamina D nei confronti delle fratture del femore in un sottogruppo di donne magre ultraottantenni³⁷. I trials condotti per verificare l'efficacia della sola somministrazione di vitamina D nella prevenzione delle fratture sono pochi e contraddittori³⁸⁻⁴⁰, probabilmente perché condotti con posologie non sempre adeguate o in popolazioni con apporti di vitamina D ancora discreti. È stata riportata una riduzione significativa delle fratture degli arti superiori in anziani trattati con 150.000-300.000 UI/anno di vitamina D³⁸. Sono attualmente raccomandati apporti supplementari di vitamina D di 400 UI/die in soggetti di età compresa tra 50 e 70 anni e di 600-800 UI/die in soggetti con scarsa esposizione solare e che hanno superato i 70 anni. Recenti osservazioni indicherebbero l'opportunità di innalzare le dosi raccomandate a 1000 UI/die se l'esposizione solare è limitata⁴¹. La supplementazione giornaliera con queste dosi di vitamina D può risultare in qualche caso poco pratica e con scarsa compliance. La somministrazione settimanale, mensile od annuale di boli di vitamina D è razionale, considerata la possibilità di accumu-

lo nel tessuto adiposo. È stato riportato che i livelli sierici di 25OH vitamina D sono comparabili somministrando dosi equivalenti di vitamina D giornalmente o per boli periodici⁴². Così la somministrazione di 100.000 UI di vitamina D può garantire adeguati livelli sierici di 25OHD per alcuni mesi⁴³. Le formulazioni farmacologiche costituite da elevati dosaggi di vitamina D e somministrabili in maniera intermittente si prestano bene ad interventi preventivi su larga scala.

La prevalenza del deficit di vitamina D in anziani rilevata dai nostri studi nei mesi invernali è tale che a Verona dal 1997 è stata prevista la somministrazione di 400.000 UI di vitamina D in occasione della vaccinazione anti-influenzale a tutte le donne ultrasessantacinquenni: ciò ha contribuito ad una significativa riduzione delle dimensioni del problema carenziale. Una possibile strategia alternativa per la somministrazione di vitamina D è la prescrizione del metabolita 25-idrossilato della vitamina D o calcifediolo: considerato che l'emivita sierica di questo metabolita è superiore alla settimana, sono ragionevoli e pratiche anche modalità di somministrazione alternative a quella quotidiana (3-6 gocce/die) quali 10-20 gocce due volte alla settimana o addirittura 20-40 gocce un giorno a settimana. Recentemente in uno studio comparativo in doppio cieco verso calcio e placebo, il trattamento con 25OHD ha determinato effetti densitometrici evidenti solamente nei soggetti con basso introito di calcio, a dimostrazione che i suoi benefici derivano dalla correzione del deficit calcico⁴⁴.

Il trattamento dell'osteoporosi con i metaboliti attivi 1- α -idros-

silati della vitamina D (1-OH-vitD e 1-25(OH)₂-vitD o calcitriolo) merita alcune importanti considerazioni:

- il presupposto principale per il ricorso ai metaboliti attivi 1- α -idrossilati è che vi sia un deficit della 1- α -idrossilasi renale; ciò è stato dimostrato solo per riduzioni del filtrato glomerulare superiori al 50%⁴⁵;
- il profilo di sicurezza della vitamina D e dei suoi metaboliti è molto diverso: il calcitriolo è causa rarissima di ipercalcemia e solo per grossolani errori di dosaggio; dosi di vitamina D fino a 2000 UI/die sono perfettamente tollerate⁴⁶ anche in persone con un apporto ottimale di vitamina D, perché la conversione al metabolita attivo è sotto il controllo di uno stretto feedback fisiologico. Maggiore attenzione va posta invece nel trattamento con i metaboliti attivi 1- α -idrossilati, per i quali il rischio di ipercalcemia è più frequente ed il cui dosaggio terapeutico è molto vicino a quello tossico; ciò si traduce clinicamente nel fatto che mentre la terapia con vitamina D non necessita del monitoraggio della calcemia e della calciuria, il trattamento con i metaboliti attivi deve ac-

L'integrazione calcio-vitaminica con trattamenti specifici antiassorbimento deve essere fortemente raccomandata nella pratica clinica, poiché la mancata correzione di un eventuale deficit di calcio e vitamina D può alterare sensibilmente la risposta.

compagnarsi a periodici controlli di questi parametri e ad un'attenta valutazione dell' intake di calcio e della concomitanza di farmaci ipercalcemizzanti come i diuretici tiazidici. L'indicazione di non associare calcio alla somministrazione di metaboliti della vitamina D è in ovvio contrasto con il razionale fisiopatologico del trattamento dell'osteoporosi;

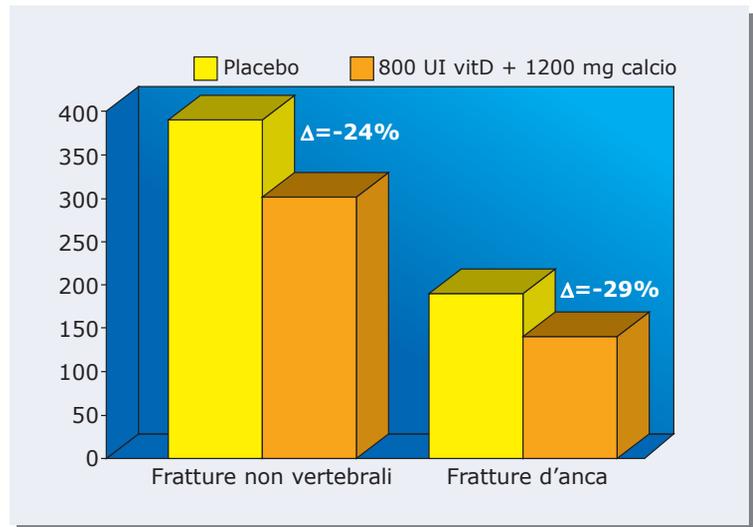
- l'emivita biologica della vitamina D e dei suoi metaboliti è ben diversa: quella della vitamina D è dell'ordine di mesi, quella del 25-OH-D è di circa 15 giorni, mentre quella del calcitriolo è di 15 ore, tale da richiedere una doppia somministrazione giornaliera.

Chiaramente, l'utilizzo dei metaboliti attivi della vitamina D nella prevenzione e nel trattamento dell'ipovitaminosi D è del tutto irrazionale. Sono stati condotti trials clinici con metaboliti attivi della vitamina D, sulla base di una ipotetica attività stimolatoria della funzione osteoblastica o presupponendo deficit dell'attività 1- α -idrossilassica renale o resistenze recettoriali legate all'invecchiamento. I risultati sono stati sino ad ora modesti e contraddittori⁴⁰. Si può quindi concludere che l'utilizzo dei metaboliti attivi della vitamina D è attualmente giustificato solo in pazienti osteoporotici affetti da grave insufficienza renale.

Il trattamento con calcio e vitamina D

Il trattamento combinato quotidiano con vitamina D e calcio, di soggetti anziani in particolare, è l'approccio con il miglior razionale sul piano fisiopatologico e con le attuali maggiori evidenze scientifiche. L'efficacia e la sicurezza di questa terapia è

Figura 8. Effetti della somministrazione di calcio e vitamina D sulla prevenzione delle fratture in donne anziane (età media 84 anni) viventi in strutture geriatriche. (Adattata da Chapuy MC⁴⁷).



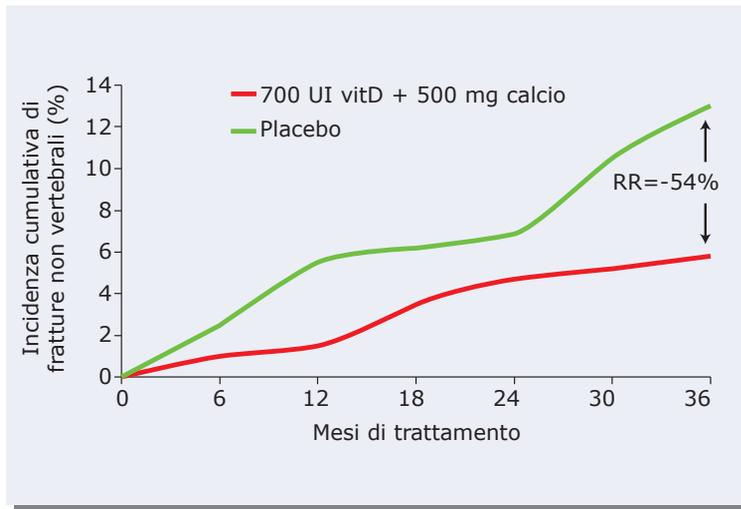
stata verificata in due importanti studi, uno francese ed uno americano, condotti in doppio cieco verso placebo. Nello studio francese si sono valutati gli effetti della supplementazione con calcio (1200 mg/die) e vitamina D3 (800 UI/die) sull'incidenza delle fratture del femore e di altre fratture non vertebrali in 3.270 donne anziane (età media 84±6) viventi in strutture geriatriche⁴⁷. Si sono osservati dopo 18 mesi miglioramenti densitometrici rispetto al gruppo placebo, ma soprattutto in un follow-up di 3 anni è stata osservata una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di fratture d'anca (-29%) e di altre fratture non vertebrali (-24%)⁴⁷ (figura 8).

Come previsto, la supplementazione ha determinato un aumento dei livelli sierici di 25OHD, la riduzione del PTH e non ha comportato alterazioni della calcemia, ristabilendo così il corretto equilibrio del metabolismo calcico a vantaggio del compartimento osseo. Nello studio americano com-

prendente anziani di entrambi i sessi (176 uomini e 213 donne, età >65 anni) e non istituzionalizzati, il gruppo randomizzato al trattamento con calcio e vitamina D ha assunto 500 mg di calcio e 700 UI di vitamina D3⁴⁸. In questo gruppo sono stati osservati incrementi significativi della densità minerale rispetto al placebo. L'incidenza di fratture non vertebrali, dopo i tre anni di trattamento, è stata del 5,9% nel gruppo trattato con calcio e vitamina D3 e del 12,9% nel gruppo trattato con placebo, che corrisponde ad una riduzione del 54% del rischio relativo (figura 9).

In entrambi gli studi, la riduzione nell'incidenza di fratture era sorprendentemente significativa già dopo i primi 18 mesi, a fronte di modesti incrementi densitometrici; è stato quindi ipotizzato che la somministrazione di vitamina D comporti benefici anche extrascheletrici (ad esempio miglioramento del tono muscolare o di disturbi dell'equilibrio) con conseguente riduzione del rischio di cadute.

Figura 9. Effetti del trattamento con calcio e vitamina D sull'incidenza di fratture non vertebrali in ultrasessantacinquenni non istituzionalizzati di entrambi i sessi. (Adattata da Dawson-Hughes B⁴⁸).



Recentemente sono stati riportati un miglioramento dell'equilibrio ed una riduzione del rischio di cadute in seguito al trattamento con vitamina D⁴⁹.

La concomitante integrazione con calcio e vitamina D dei trattamenti specifici anti-riassorbimento costituisce una condizione quasi obbligata di tutti gli studi clinici. Tale integrazione deve essere raccomandata anche nella pratica clinica, poichè la mancata correzione del preesistente deficit calcio-vitaminico potrebbe alterare sensibilmente la risposta attesa.

Evidenze di farmacoeconomia

La correzione di un deficit riconosciuto di calcio e vitamina D ha un ovvio razionale. In generale il rapporto costi/benefici della prevenzione farmacologica delle fratture negli anziani dipende dall'efficacia della terapia, dal suo costo, dai costi del suo monitoraggio e da quelli derivanti dal controllo degli effetti collaterali; sono importanti anche la gravità del rischio e

la rilevanza clinica ed economica del sito di frattura⁵⁰. Le dimostrazioni relative all'efficacia del trattamento con calcio e vitamina D sono del tutto convincenti. I costi del trattamento sono modesti, compresi quelli associati al monitoraggio, quasi mai necessario, o alla gestione di gravi effetti collaterali, praticamente assenti. Negli anziani non istituzionalizzati a rischio, con indice di massa corporea (BMI) <20 Kg/m² si stima che con il calcio e la vitamina D il costo necessario per prevenire

una frattura del femore sia di circa 10.000 euro; tale cifra si riduce a circa 4.000 euro in condizioni di maggior rischio, quali gli anziani istituzionalizzati⁵¹. Tali costi sono irrisori rispetto a quelli complessivi (di ospedalizzazione, di riabilitazione e sociali) di una frattura del femore nell'anziano. In una review comparativa, è stato dimostrato che il trattamento con calcio e vitamina D è più cost-effective nella prevenzione delle fratture del femore rispetto alla terapia con estrogeni, diuretici tiazidici o alendronato⁵². E' stato calcolato che i costi del trattamento con calcio e vitamina D per "life year saved" sono inferiori a quelli per il solo screening della patologia osteoporotica⁵³, per cui risulta più "cost-effective" trattare tutti gli anziani senza eseguire preliminarmente una indagine densitometrica ossea. La correzione del deficit di calcio e vitamina D è inoltre un indispensabile prerequisito per la terapia dell'osteoporosi con gli altri farmaci disponibili. La riduzione dell'incidenza di fratture osservata in corso di terapia con bisfosfonati, estrogeni o SERMs è stata ottenuta con la concomitante correzione del deficit di calcio e vi-

Key message

In considerazione del razionale fisiopatologico, delle evidenze epidemiologiche, delle esperienze sino ad ora condotte e dei criteri di farmacoeconomia, un adeguato apporto di calcio e vitamina D costituisce la premessa per qualsiasi approccio sia preventivo che terapeutico dell'osteoporosi senile. Il rapporto costi-benefici di questo trattamento negli anziani è verosimilmente ancora più vantaggioso se si tiene conto di alcuni benefici extra-scheletrici attribuiti alla supplementazione calcio-vitaminica nei confronti di altre patologie: ipertensione arteriosa, neoplasie intestinali, artrosi⁵⁴⁻⁵⁸.

tamina D, che si raccomanda nella pratica clinica perché non è noto quale sarebbero stati i risultati in assenza di tale associazione.

Il trattamento combinato con calcio e vitamina D è talora gra-

vato da scarsa compliance nel lungo termine. In questi casi si dovrebbe ricorrere perlomeno alla somministrazione intermittente di boli di vitamina D, una terapia probabilmente meno efficace (circa -7% del rischio) ma

con costi ulteriormente ridotti: potrebbero bastare 500 euro per prevenire una frattura di femore negli anziani ad alto rischio quali quelli con BMI < 20 Kg/m², disabili od istituzionalizzati. **TiM**

Calcium and vitamin D in aging patients: clinical and economical issues.

Summary

Calcium and vitamin D are essential nutrients and useful adjunctive therapies in the prevention and treatment of osteoporosis. Despite the universal recognition of their importance, most people still do not intake the recommended amounts. Calcium and vitamin D intakes continue to be important after the third decade and into senescence. Although calcium and vitamin D are not sufficient to prevent early postmenopausal bone loss, they play a prominent role when associated with bone antiresorptive drugs such as bisphosphonates, hormonal replacement therapy and, more recently, Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs). The mean requirements of calcium and vitamin D in old patients is about 1000-1500 mg and 400-800 UI daily respectively, in Western diet. Finally the low cost of calcium and vitamin D supplements are a very cost/effective form of treatment.

Rossini M, Adami S. Calcium and vitamin D in aging patients: clinical and economical issues. *Trends Med* 2002; 2 (1): 9-19.

Bibliografia

1. **NIH Consensus Conference.** Optimal calcium intake. *JAMA* 1994; 272:1942-1948.
2. **Lips P.** Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 2001; 22: 477-501.
3. **Schott GD, Wills MR.** Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1976; i:626-627.
4. **Boland R.** Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev* 1986; 7:434-448.
5. **Mowè M, Haug E, Bohmer T.** Low serum caldiol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:220-226.
6. **Aloia JE, Cohen SH, Vaswani A, et al.** Risk factors for postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1985 78:95-100.
7. **Anderson JJB.** Dietary calcium and bone mass through the life cycle. *Nutrition Today* 1990; 25:9-14.
8. **Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, et al.** Potential risk factors for development of postmenopausal osteoporosis examined over a 12 year period. *Br Med J* 1991; 303:961-964.
9. **Ho SC, Leung PC, Swaminathan R, et al.** Determinants of bone mass in Chinese women aged 21-40 years. II. Patterns of dietary calcium intake and association with bone mineral density. *Osteopor Int* 1994; 4:167-175.
10. **Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL.** Dietary calcium intake and risk of hip fracture: 14 year prospective population study. *Lancet* 1988; ii:1046-1049.
11. **Johnell O, Gulberg B, Kanis JA, et al.** Risk factors for hip fracture in European women: The MEDOS study. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1802-1815.
12. **Kamiyama S, Kobayashi S, Abe S, et al.** Osteoporosis prevalence and nutritional intake among the people in farm, fishing and urban districts. *Tohoku J Exp Med* 1972; 107:387-394.
13. **Kanders B, Dempster DW, Lindsay R.** Interaction of calcium nutrition and physical activity on bone mass in young women. *J Bone Miner Res* 1988; 3:145-149.
14. **Lau EM, Woo J, Ljung PC, et al.** The effects of calcium supplementation and exercise on bone density in elderly Chinese women.

- Osteopor Int 1992; 2:168-173.
15. **Matkovic V, Kostial K, Simonovic I, et al.** Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:540-549.
 16. **Van't Hof MA, Haurvast JGAJ, Schroll M, et al.** Euronut SENECA study on nutrition and the elderly. Design, methods and participation. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45 (Suppl 3):1-196.
 17. **Isaia G, Giorgino R.** Dietary calcium insufficiency in elderly free-living women: an Italian multicenter study. *Osteopor Int* 2000; 11 (Suppl 2):149.
 18. **Baker MR, McDonnell A, Peacock M, et al.** Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients with fractures of the femoral neck. *BMJ* 1979; 1:589.
 19. **Benhamou CL, Chappard D, Gauvain JB, et al.** Hyperparathyroidism in proximal femur fractures: biological and histomorphometric study in 21 patients over 75 years old. *Clin Rheumatol* 1991; 10:144-150.
 20. **Benhamou CL, Tourliere D, Gauvain JB, et al.** Calcitropic hormones in elderly people with and without hip fracture *Osteopor Int* 1995; 5:103-107.
 21. **Komar L, Nieves J, Cosman F, et al.** Calcium homeostasis of an elderly population upon admission to a nursing home. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:1057-1064.
 22. **LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, et al.** Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999; 281:1505-1511.
 23. **Lips P, Obrant KJ.** The pathogenesis and treatment of hip fractures. *Osteopor Int* 1991; 1:218-231.
 24. **Lips P, van Ginkel FC, Jongen MJM, et al.** Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and in elderly control subjects. *Am J Clin Nutr* 1987; 46:1005-1010.
 25. **Rossini M, Perbellini S, Lazzarin M, et al.** Incidenza di ipovitaminosi D nel Nord Italia. *It J Min Elect Metab* 1990; 4:13-17.
 26. **Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, et al.** High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. *Osteopor Int* 1999; 9:226-229.
 27. **Romagnoli E, Caravella P, Scarnecchia L, et al.** Hypovitaminosis D in an Italian population of healthy subjects and hospitalized patients. *Br J Nutr* 1999; 81:133-137.
 28. **Adami S, Giorgino R.** Magnitude and determinants of vitamin D insufficiency and deficiency in elderly female outpatients: an Italian multicenter study. *Osteopor Int* 2000; 11 (Suppl 2):360-364.
 29. **Van der Wielen RPJ, Lowik MRH, Van den Berg H, et al.** Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 345:207-210.
 30. **Lips P, Duong T, Oleksik A, et al.** A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1212-1221.
 31. **Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al.** Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338:777-783.
 32. **Mackerras D, Lumley T.** First and second-year effects in trials of calcium supplementation on the loss of bone density in postmenopausal women. *Bone* 1997; 21:527-533.
 33. **Cumming RG, Nevitt MC.** Calcium for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Min Res* 1997; 12:1321-1329.
 34. **Kanis JA, Johnell O, Gulberg B, et al.** Evidence for the efficacy of bone active drugs in the prevention of hip fracture. *BMJ* 1992; 305:1124-1128.
 35. **Reid IR, Ames RW, Evans MC, et al.** Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Am J Med* 1995; 98:331-335.
 36. **Recker RR, Hinders S, Davies KM, et al.** Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Min Res* 1996; 11:1961-1966.
 37. **Ranstam J, Kanis JA.** Influence of age and body mass on the effects of vitamin D on hip fracture risk. *Osteopor Int* 1995; 5:450-454.
 38. **Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, et al.** Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int* 1992; 51:105-110.
 39. **Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, et al.** Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124:400-406.
 40. **Gillepsie WJ, Henry DA, O'Connell DL, et al.** Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD000227.
 41. **Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al.** Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000; 247:260-268.
 42. **Byrne PM, Freaney R, McKenna MJ.** Vitamin D supplementation in the elderly: review of safety and effectiveness of different regimes. *Calcif Tissue Int* 1995; 56:518-520.
 43. **Khaw KT, Scragg R, Murphy S.** Single-dose cholecalciferol suppresses the winter increase in parathyroid hormone concentrations in healthy older men and women. *Am J Clin Nutr* 1994; 59:1040-1044.
 44. **Peacock M, Liu G, Carey M, et al.** Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3011-3019.
 45. **Francis RM, Peacock M, Barkworth SA.** Renal impairment and its effects on calcium metabolism in elderly women. *Age Ageing* 1984; 13:14-20.
 46. **Holick MF.** Vitamin D requirements for humans of all ages: new increased requirements for women

- and men 50 years and older. *Osteopor Int*, 1998; 8 (Suppl 2):24-29.
47. **Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, et al.** Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308:1081-1082.
 48. **Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al.** Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337:670-676.
 49. **Pfeifer M, Bergerow B, Minne HW, et al.** Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on body weight and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Min Res* 2000; 15:1113-1118.
 50. **Rossini M, Adami S.** Farmacoeconomia e trattamento dell'osteoporosi. *Farmacoeconomia News* 1999; 1:5-11.
 51. **Torgerson DJ, Kanis JA.** Cost-effectiveness of preventing hip fractures in the elderly population using vitamin D and calcium. *QJM* 1995; 88:135-139.
 52. **Cranney A, Coyle D, Welch V, et al.** A review of economic evaluation in osteoporosis. *Arthritis Care Res* 1999; 425-433.
 53. **Szucs T, Adami S.** Clinical and health economic benefit of calcium and vitamin D supplementation in the prevention of osteoporotic fractures. *Br J Med Econ* 1997; 11:37-44.
 54. **Allender PS, Cutler JA, Follmann D, et al.** Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Int Med* 1996; 124:825-831.
 55. **Pfeifer M, Bergerow B, Minne HW, et al.** Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1633-1637.
 56. **Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB, et al.** Calcium, Vitamin D, and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. *Am J Epidemiol* 1996; 143:907-917.
 57. **Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al.** Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 1999; 340:101-107.
 58. **McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, et al.** Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Int Med* 1996; 125:353-359.

Publicità Chiesi