

# L'ipovitaminosi D nella chirurgia e nella clinica ortopedica: impatto di un'appropriata supplementazione e implicazioni correlate

*Hypovitaminosis D in surgery and the orthopedic clinic: impact of appropriate supplementation and related implications*

Umberto Tarantino<sup>1,2</sup>, Ida Cariatì<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma; <sup>2</sup> Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Fondazione Policlinico "Tor Vergata", Roma

Ricevuto: 6 luglio 2021  
Accettato: 19 luglio 2021

## Corrispondenza Umberto Tarantino

Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", via Montpellier 1, 00133 Roma  
E-mail: umberto.tarantino@uniroma2.it

**Come citare questo articolo:** Tarantino U, Cariatì I. L'ipovitaminosi D nella chirurgia e nella clinica ortopedica: impatto di un'appropriata supplementazione e implicazioni correlate. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2021;47:244-251; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-348>

## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

## Riassunto

La vitamina D è essenziale per la salute ottimale delle ossa e la funzione muscolare. Tuttavia, è stato recentemente riportato un tasso allarmante di ipovitaminosi D nella popolazione globale, senza distinzioni di razze, età ed etnie. La carenza di vitamina D aumenta il rischio di fratture e riduce l'efficacia del trattamento anti-osteoporotico, oltre ad avere un impatto negativo sugli esiti clinici dei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica. La vitamina D agisce anche da immunomodulatore e una sua carenza può contribuire alla patogenesi delle infezioni articolari periprotetichiche. Infine, l'ipovitaminosi D è associata a un periodo di ricovero prolungato e a un peggioramento degli esiti funzionali e del dolore preoperatorio e postoperatorio, nonché a un alto tasso di complicazioni mediche e chirurgiche.

L'apporto supplementare di vitamina D rimane uno dei temi più dibattuti in campo medico e non vi è ancora nessun consenso su quale sia la migliore strategia di supplementazione, in termini di dosaggio, frequenza del trattamento e durata. Prove sempre più convincenti riportano che la dose giornaliera, spesso considerata meno performante, è più efficiente rispetto ai boli nel ripristinare valori normali di vitamina D. Inoltre, sembra probabile che un dosaggio da 1000-2000 UI possa rappresentare una strategia efficace per rafforzare lo scheletro e prevenire il rischio di fratture o rifratture. Pertanto, evidenziamo in questo articolo come la supplementazione di vitamina D rappresenti un approccio fondamentale per garantire una salute ossea ottimale, e suggeriamo la necessità di ampliare il target di pazienti ortopedici che potrebbero beneficiare dalla prescrizione di vitamina D.

**Parole chiave:** vitamina D, osteoporosi, fratture ossee, ipovitaminosi D, supplementazione

## Summary

*Vitamin D is essential for optimal bone health and muscle function. However, an alarming rate of hypovitaminosis D in the global population, regardless of race, age, or ethnicity, has recently been reported. Vitamin D deficiency increases the risk of fractures and reduces the effectiveness of anti-osteoporotic treatment, as well as negatively impacting the clinical outcomes of patients undergoing orthopedic surgery. Vitamin D also acts as an immunomodulator, and its deficiency may contribute to the pathogenesis of periprosthetic joint infections. Finally, hypovitaminosis D is associated with*

*prolonged hospitalization and worsening of functional outcomes and preoperative and postoperative pain, as well as a high rate of medical and surgical complications.*

*Supplemental vitamin D intake remains one of the most hotly debated topics in the medical field, and there is still no consensus on what the best supplementation strategy is, in terms of dosage, frequency of treatment, and duration. Increasingly compelling evidence reports that daily dosing, which is often considered less performing, is more efficient than boluses in restoring normal vitamin D values. Furthermore, it seems likely that a 1000-2000 IU dosage may be an effective strategy to strengthen the skeleton and prevent the risk of fractures or re-fractures. Therefore, we highlight in this article how vitamin D supplementation represents a key approach to ensure optimal bone health, and we suggest the need to expand the target population of orthopedic patients who could benefit from vitamin D prescription.*

**Key words:** vitamin D, osteoporosis, bone fractures, hypovitaminosis D, supplementation

## Introduzione

L'osteoporosi rappresenta un problema di salute pubblica enorme e in crescita, con costi sanitari e sociali elevati. Delle fratture totali registrate annualmente nel mondo, 9 milioni consistono in fratture da fragilità dovute all'osteoporosi e hanno conseguenze importanti in termini di mortalità e disabilità<sup>1</sup>. Coloro che hanno avuto la loro prima frattura osteoporotica hanno un rischio maggiore di ulteriori fratture. Inoltre, il rischio di frattura aumenta con l'età e, con l'aumento dell'aspettativa di vita media in tutto il mondo, si prevede che più individui subiranno fratture da fragilità<sup>2</sup>.

Attualmente l'Italia è il Paese con la più alta percentuale di anziani nella popolazione globale, tanto da rappresentare un caso di studio interessante per tutti i paesi industrializzati. Si stima, infatti, che le persone di età  $\geq 85$  anni supereranno il 12% dell'intera popolazione entro il 2050. In questa prospettiva, come riferito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'osteoporosi e le fratture da fragilità rappresentano un problema sanitario critico secondo solo alle malattie cardiovascolari<sup>3</sup>.

Piscitelli et al. hanno recentemente analizzato il carico delle fratture dell'anca nella popolazione Italiana anziana, riportando un incremento complessivo del 28,62% di ricoveri sia negli uomini che nelle donne di età pari o superiore a 65 anni nel periodo compreso tra il 2000 e il 2014, con un picco nell'anno 2005<sup>3</sup>. In particolare, circa l'84,9% delle fratture totali dell'anca è stato subito da pazienti di età  $\geq 75$  anni, di cui le donne rappresentavano il 66,43% delle fratture totali. Anche i costi diretti di ricovero e di riabilitazione sono aumentati da 735 a 961 milioni di euro nell'arco di 15 anni. In accordo con i dati forniti da *International Osteoporosis Foundation* (IOF) circa l'incidenza e i costi complessivi delle fratture dell'anca in Italia, gli autori hanno confermato il drammatico impatto dell'osteoporosi nel quadro del crescente invecchiamento della popolazione italiana<sup>3</sup>.

Tra i vari fattori di rischio per le fratture da fragilità, la carenza di vitamina D sembra giocare un ruolo fondamentale,

poiché colpisce più di 1 miliardo di persone in tutto il mondo, indipendentemente da gruppi di età, razze ed etnie<sup>4</sup>. Eppure, l'apporto supplementare di vitamina D è attualmente uno dei temi più dibattuti in campo medico, fonte di controversie e di convinzioni tra loro anche fortemente antitetiche. Mentre alcuni ritengono che lo screening per la carenza di vitamina D debba essere eseguito su tutti i pazienti ortopedici, altri sostengono un approccio algoritmico per lo screening solo di alcune categorie di persone a rischio. In ogni caso, la carenza di vitamina D, se prolungata nel tempo, può portare a quadri di vera e propria disabilità, non solo nei soggetti adulti, in cui condizioni più gravi di osteopenia e osteoporosi potrebbero associarsi all'insorgenza di sarcopenia e ad un aumento del rischio di cadute e fratture, ma anche nei soggetti giovani, che potrebbero andare incontro ad una riduzione delle prestazioni fisiche e del recupero funzionale successivo ad un trauma o ad un infortunio<sup>5,6</sup>. Recenti studi hanno mostrato che la carenza e l'insufficienza di vitamina D sono prevalenti anche nei pazienti giovani con trauma ortopedico, a causa del ruolo chiave della vitamina D nel metabolismo osseo e nel processo di guarigione delle fratture<sup>7,8</sup>. Pertanto, è fondamentale che i chirurghi ortopedici documentino la prevalenza dell'ipovitaminosi D nei pazienti con fratture traumatiche, dal momento che livelli così bassi di vitamina D possono avere un impatto negativo sugli esiti clinici dei pazienti. Infine, un numero crescente di evidenze sostiene che la vitamina D possiede proprietà immunomodulanti nel corpo umano, suggerendo che l'integrazione profilattica di vitamina D possa avere un ruolo preventivo nella patogenesi delle infezioni articolari periprotesi e, perciò, ridurre le complicanze e i costi sanitari associati allo sviluppo di infezioni in chirurgia ortopedica<sup>9,10</sup>. Pertanto, con lo scopo di sottolineare l'importanza clinica dell'ipovitaminosi D e dei fattori relativi alla sua prevalenza che possono contribuire alla patogenesi dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità, in questo articolo abbiamo riassunto le principali evidenze scientifiche circa il ruolo della vitamina D nella pratica clinica dell'ortopedico, evidenzian-

do come la supplementazione di vitamina D rappresenti una delle strategie più efficaci per rafforzare lo scheletro e garantire una salute ossea ottimale.

## Ruolo della vitamina D nel metabolismo osseo

Il ruolo della vitamina D nella regolazione dell'omeostasi calcio-fosfato e nel controllo del turnover osseo è ben noto, dato il suo coinvolgimento nei processi di riassorbimento osseo, mineralizzazione e riparazione delle fratture<sup>11</sup>. La vitamina D possiede anche importanti proprietà immunomodulatorie, poiché stimola il rilascio di peptidi antimicrobici per difendere l'organismo dalle infezioni e promuove la produzione di citochine antinfiammatorie regolando i processi infiammatori<sup>12</sup>.

Le azioni della vitamina D sono da attribuire al suo metabolita attivo, ossia l'1,25-diidrossicolecalciferolo [1,25(OH)<sub>2</sub>D] o calcitriolo, che viene prodotto attraverso una serie di reazioni enzimatiche a partire dal colecalciferolo o vitamina D<sub>3</sub>. Tuttavia, la vitamina D come tale rimane in circolo solo per brevissimo tempo, e nel corso del transito epatico, viene convertita in 25-idrossicolecalciferolo [25(OH)D] o calcifediolo ad opera dell'enzima 25-idrossilasi<sup>13</sup>. La 25(OH)D è il principale metabolita circolante della vitamina D e le sue concentrazioni sieriche costituiscono l'indice biochimico più attendibile dello stato di deposito di vitamina D<sup>14</sup>.

La 25(OH)D può essere convertita in calcitriolo, ad opera dell'enzima 1α-idrossilasi, nella maggior parte delle cellule dei tessuti dell'organismo, per questo il metabolita attivo è responsabile degli effetti sia a livello scheletrico che extrascheletrico.

L'azione della vitamina D sul tessuto osseo si esplica attraverso l'interazione del metabolita attivo con il recettore VDR, che appartiene alla superfamiglia dei recettori per gli steroidi ed è espresso dagli osteoblasti<sup>15</sup>. È stato riportato che la vitamina D promuove sia la sintesi di alcune proteine, come l'osteocalcina, fondamentali per l'omeostasi del tessuto osseo, sia la produzione dell'attivatore del recettore del ligando del fattore nucleare kappa-B (RANKL), favorendo così l'attivazione degli osteoclasti. Inoltre, la vitamina D è in grado di stimolare la sintesi di proteine muscolari e di attivare alcuni meccanismi di trasporto del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico che risultano essenziali per la contrazione muscolare<sup>16</sup>.

## Ipovitaminosi D: prevalenza e implicazioni cliniche

Recentemente è stato segnalato un tasso allarmante di ipovitaminosi D nella popolazione globale. La maggior

parte degli studi epidemiologici sono stati condotti su persone anziane, che sono maggiormente esposte a un basso apporto dietetico di vitamina D e ad una sua produzione cutanea inadeguata<sup>17</sup>. Tuttavia, recenti evidenze scientifiche riportano elevati tassi di ipovitaminosi D anche in coorti giovani e sane. Tangpricha et al. hanno esaminato la prevalenza dell'ipovitaminosi D in 165 soggetti alla fine dell'inverno e in 142 soggetti alla fine dell'estate, suddivisi in quattro gruppi di età: da 18 a 29 anni, da 30 a 39 anni, da 40 a 49 anni e ≥ 50 anni<sup>18</sup>. È stato osservato che l'ipovitaminosi D era più comune alla fine dell'inverno e che la variazione stagionale nei livelli di vitamina D era più significativa nei soggetti di età compresa tra 18 e 29 anni. Pertanto, gli autori hanno concluso che i soggetti giovani adulti hanno un rischio pari o maggiore di insufficienza di vitamina D rispetto agli adulti più anziani, specialmente durante l'inverno<sup>18</sup>. In accordo, Adami et al. hanno condotto uno studio per stabilire valori standard per i marker di turnover osseo e la loro relazione con la Densità Minerale Ossea (BMD) e i loro principali determinanti in giovani donne sane in premenopausa<sup>19</sup>. Su un totale di 608 partecipanti, sono stati riscontrati livelli di vitamina D < 20 ng/mL in quasi un terzo delle donne. Inoltre, i livelli di vitamina D erano inversamente correlati con l'età e l'Indice di Massa Corporea (BMI) e direttamente correlati con l'esposizione alla luce solare durante il periodo estivo e la latitudine<sup>19</sup>. È stato anche dimostrato che la carenza di vitamina D negli adulti può aggravare le condizioni di osteopenia e osteoporosi e provocare osteomalacia e debolezza muscolare, aumentando così il rischio di frattura<sup>5</sup>. Quadri di miopatia prossimale e di riduzione della forza muscolare sono stati associati a ipovitaminosi D, in accordo con i risultati istologici che mostrano atrofia delle fibre muscolari di tipo II, aumento degli spazi tra le fibrille muscolari e sostituzione del tessuto muscolare con cellule adipose e tessuto fibroso<sup>20</sup>. Nei soggetti giovani questo fenomeno si traduce in una riduzione della performance muscolare e del recupero funzionale successivo ad un trauma/infortunio, mentre nei soggetti anziani può sommarsi alla fisiologica perdita di massa muscolare (sarcopenia), con conseguenti disturbi dell'equilibrio e aumento del rischio di cadute, suggerendo che la carenza di vitamina D, soprattutto se protratta nel tempo, può portare a quadri di vera e propria disabilità<sup>6</sup>.

### ***Ipovitaminosi D e trattamento per l'osteoporosi***

La vitamina D ha un ruolo essenziale nel trattamento dell'osteoporosi e la sua somministrazione è usualmente indicata nella pratica clinica in associazione alla terapia anti-osteoporotica, poiché diversi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia di tale trattamento nel ridurre il rischio di fratture in particolari gruppi di pazienti<sup>21-23</sup>. Degno di

nota, è stato osservato che la deplezione di vitamina D aumenta il rischio di fratture da osteoporosi e riduce la protezione nei confronti delle fratture fornita da molteplici farmaci anti-osteoporotici<sup>5,14,24</sup>. A questo proposito, Adami et al. hanno osservato nelle donne in post menopausa trattate con farmaci per l'osteoporosi, in associazione con integratori di vitamina D, un aumento maggiore della densità ossea e una diminuzione più pronunciata del rischio di frattura rispetto ai pazienti che assumevano solo farmaci anti-osteoporotici<sup>25</sup>. Più recentemente, Degli Esposti et al. hanno valutato l'impatto del trattamento farmacologico, con o senza la supplementazione di vitamina D e calcio, sull'incidenza di rifrattura e di mortalità in 3475 pazienti osteoporotici over 50 e con una pregressa frattura vertebrale o dell'anca<sup>26</sup>. Tra i pazienti trattati (2032), l'83,6% ha ricevuto una combinazione di farmaci per l'osteoporosi più integratori di calcio/vitamina D, mentre il 16,4% ha ricevuto solo farmaci per l'osteoporosi. Gli autori hanno osservato che i pazienti che ricevevano farmaci anti-osteoporotici dopo una frattura avevano un rischio inferiore del 44,4% di sviluppare una successiva frattura rispetto ai pazienti non trattati. Inoltre, tra i pazienti trattati, l'integrazione di calcio/vitamina D, in aggiunta al farmaco per l'osteoporosi, era associata a un rischio inferiore del 64,4% di sviluppare una successiva frattura rispetto al gruppo che riceveva solo il farmaco per l'osteoporosi<sup>26</sup>.

### **Prevalenza dell'ipovitaminosi D nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica**

L'ipovitaminosi D è ampiamente diffusa nei pazienti che vanno incontro a procedure chirurgiche. Alcuni studi si sono focalizzati sui pazienti di chirurgia ortopedica e sulla prevalenza dell'ipovitaminosi D nella popolazione ortopedica adulta. Bogunovic et al. hanno condotto uno studio retrospettivo per caratterizzare l'entità dei bassi livelli sierici di vitamina D in 723 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica per fratture, lesioni acute dei tessuti molli, lesioni da uso eccessivo, malattie articolari degenerative e deformità croniche/progressive<sup>27</sup>. I loro risultati hanno mostrato che il 43% di tutti i pazienti aveva livelli sierici di vitamina D insufficienti (< 32 ng/mL) e, di questi, il 40% presentava livelli carenti (< 20 ng/mL). La valutazione delle associazioni indipendenti tra età, sesso, razza, colore della pelle e BMI e livelli subnormali di vitamina D è stata eseguita mediante un'analisi univariata, la quale ha mostrato che i pazienti di età compresa tra i cinquantuno e settanta anni erano il 35% meno a rischio di avere livelli inadeguati di vitamina D rispetto ai pazienti di età compresa tra i diciotto e cinquanta anni<sup>27</sup>. È stata anche trovata un'associazione tra razza/tono della pelle e livelli di vitamina D: i pazienti con un tono di pelle più scuro (neri e ispanici) avevano un rischio maggiore di avere un basso livello di vitamina D

ed erano 5,5 volte più propensi ad avere un basso livello di vitamina D rispetto ai pazienti con un tono di pelle più chiaro (bianchi e asiatici). Infine, i pazienti obesi avevano il doppio delle probabilità di avere livelli anormali di vitamina D rispetto ai pazienti di peso normale. Pertanto, gli autori hanno confermato che la prevalenza di bassi livelli sierici di vitamina D tra i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica è molto comune, suggerendo che livelli così bassi possono avere un impatto negativo sugli esiti clinici dei pazienti<sup>27</sup>. Gli studi sulla prevalenza dell'ipovitaminosi D nei pazienti con fratture sottoposti a chirurgia ortopedica sono rivolti principalmente alle fratture a bassa energia. Ipotizzando che l'insufficienza di vitamina D sia prevalente in modo comparabile tra i pazienti con frattura sia ad alta che a bassa energia, Steele et al. hanno condotto un'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche di 44 pazienti ricoverati con fratture da trauma non vertebrali, riscontrando un'insufficienza di vitamina D (< 32 ng/mL) nel 59,1% dei casi, con una maggiore prevalenza nelle pazienti di sesso femminile<sup>28</sup>. Infatti, le donne presentavano insufficienza di vitamina D sia in presenza di fratture ad alta energia (80%) sia in presenza di fratture a bassa energia (71,4%); mentre negli uomini, il livello medio di vitamina D era più basso per le fratture a bassa energia (16 ng/mL) rispetto alle fratture ad alta energia (32 ng/mL). Inoltre, indipendentemente dal sesso, i pazienti con fratture a bassa energia erano significativamente più vecchi di quelli con fratture ad alta energia. Dunque, gli autori hanno concluso che anche tra gli uomini più giovani che subiscono una frattura ad alta energia, il 25% è insufficiente di vitamina D; mentre le donne con fratture, indipendentemente dall'età o dal livello di energia della frattura, hanno bassi livelli di vitamina D<sup>28</sup>. Analogamente, Hood et al. hanno determinato la prevalenza dell'ipovitaminosi D in una vasta popolazione di pazienti con fratture da trauma ortopedico<sup>7</sup>. La prevalenza complessiva della carenza/insufficienza combinata di vitamina D (da 21 a 32 ng/mL) era del 77%; mentre, la prevalenza della sola carenza di vitamina D ( $\leq$  20 ng/mL) era del 39%. Gli autori hanno perciò confermato l'evidenza che bassi livelli di vitamina D sono piuttosto comuni nei pazienti con trauma ortopedico<sup>7</sup>.

### **Ruolo dell'ipovitaminosi D nell'insorgenza di infezioni in chirurgia ortopedica**

La vitamina D è sempre più riconosciuta come un importante mediatore della funzione immunitaria e una sua carenza può essere correlata alla patogenesi della sepsi, la conseguenza più fatale dell'infezione<sup>29</sup>. Tuttavia, poco ancora si conosce circa la correlazione tra ipovitaminosi D e insorgenza di infezioni in chirurgia ortopedica. Nel 2014, Maier et al. hanno suggerito un ruolo preventivo per la vitamina D nella patogenesi delle infezioni articolari peripro-



tesiche, che rappresentano una complicanza devastante dell'artroplastica totale dell'articolazione<sup>30</sup>. In particolare, gli autori hanno misurato i livelli sierici di vitamina D di 109 pazienti programmati per ricevere una protesi totale di anca, ginocchio o spalla. Inoltre, sono stati misurati i livelli sierici di vitamina D dei pazienti che presentavano un'infezione articolare periprotetica (n = 50) o mobilitazione asettica della protesi (n = 31) e che erano in attesa di un intervento di revisione. Tutti i sottogruppi di pazienti considerati hanno mostrato bassi livelli di vitamina D, soprattutto quelli trattati per l'infezione articolare periprotetica. In accordo con altri studi che mostrano un alto tasso di ipovitaminosi D nei pazienti ortopedici, gli autori hanno suggerito la supplementazione di vitamina D come una possibile strategia per ridurre il rischio di infezione articolare periprotetica<sup>30</sup>. Analogamente, Kong et al. hanno condotto uno studio di coorte basato sulla popolazione nazionale per indagare l'esistenza di un'associazione tra l'integrazione di calcio e vitamina D e i tassi di revisione dell'artroplastica totale primaria del ginocchio<sup>31</sup>. Gli autori hanno mostrato che la combinazione di calcio e vitamina D riduce il rischio di revisione dell'artroplastica totale del ginocchio, sia in presenza che in assenza di infezione. Inoltre, l'uso combinato di calcio e vitamina D con una dose giornaliera di 800 UI o superiore per più di 1 anno era associato ad una maggiore riduzione delle complicanze post-operatorie<sup>31</sup>. Infine, Zargar et al. hanno recentemente quantificato le concentrazioni di vitamina D in 205 pazienti ortopedici inglesi, di cui 114 con infezione<sup>9</sup>. La concentrazione sierica media di vitamina D era 15,6 ng/mL nel gruppo con infezione e 23,6 ng/mL nel gruppo senza infezione. Gli autori hanno osservato un'associazione tra bassi livelli sierici di vitamina D e aumento dell'infezione, suggerendo che l'integrazione profilattica di vitamina D potrebbe rappresentare una strategia semplice ed efficace per ridurre il rischio di infezioni in chirurgia ortopedica, altrimenti responsabili di un elevato carico di morbilità per i pazienti e notevoli costi per il servizio sanitario<sup>9</sup>.

### **Correlazione tra ipovitaminosi D, degenza ospedaliera e complicazioni post-operatorie**

Bassi livelli di vitamina D sono associati anche a un periodo di ricovero prolungato e frequenti complicazioni post-operatorie. Matthews et al. hanno riportato una relazione inversa tra la durata della degenza ospedaliera e i livelli di vitamina D in 258 pazienti ricoverati nell'unità di terapia intensiva<sup>32</sup>. La durata media della degenza per i pazienti con grave carenza di vitamina D (< 13 ng/mL) era di 13,33 giorni, rispetto ai 5,17 giorni per i pazienti con livelli di vitamina D superiori a 27 ng/mL. L'analisi univariata ha mostrato una relazione inversa anche tra la carenza di vitamina D e il costo del trattamento in terapia inten-

siva chirurgica, nonché il tasso di mortalità. Pertanto, gli autori hanno suggerito l'importanza nel documentare lo stato di vitamina D dei pazienti al momento del ricovero e la possibilità di trattamento anche quando viene identificato un livello sierico di vitamina D inferiore a 40 ng/mL<sup>32</sup>. Analogamente, Helard et al. hanno condotto uno studio per valutare se ci fossero differenze nella durata della degenza nell'unità di terapia intensiva geriatrica tra i pazienti ricoverati con e senza ipovitaminosi D<sup>33</sup>. Gli autori hanno riportato che i pazienti con livelli di vitamina D inferiori a 20 ng/mL sono stati ricoverati in ospedale, in media, 3 giorni in più rispetto ai pazienti con livelli superiori di vitamina D, suggerendo l'esistenza di un'associazione lineare tra la concentrazione sierica di vitamina D e il periodo di ricovero<sup>33</sup>. Maier et al. hanno condotto uno studio osservazionale misurando i livelli sierici di vitamina D in 1083 pazienti ricoverati in un reparto di chirurgia ortopedica per essere sottoposti ad artroplastica elettiva dell'anca o del ginocchio<sup>34</sup>. Complessivamente, l'86% dei pazienti aveva livelli sierici insufficienti di vitamina D ( $\leq 30$  ng/mL) e oltre il 60% era carente ( $\leq 20$  ng/mL). In accordo con altre evidenze scientifiche, gli autori hanno mostrato che la durata media della degenza nei pazienti con ipovitaminosi D era significativamente più lunga rispetto a quella dei pazienti con normali livelli sierici di vitamina D, suggerendo l'integrazione di vitamina D come una strategia semplice e sicura per ridurre la durata della degenza ospedaliera dopo gli interventi di artroplastica dell'anca e del ginocchio<sup>34</sup>. Secondo le stime più recenti, l'ipovitaminosi D colpisce il 39% dei pazienti sottoposti ad artroplastica totale dell'articolazione ed è associata a un peggioramento degli esiti funzionali e del dolore preoperatorio e postoperatorio, nonché a un più alto tasso di complicazioni mediche e chirurgiche<sup>35</sup>. A questo proposito, Lavernia et al. hanno condotto uno studio retrospettivo su 60 pazienti sottoposti ad artroplastica totale dell'anca, dimostrando un'associazione tra ipovitaminosi D e scarsi risultati funzionali dopo la sostituzione dell'anca; infatti, i pazienti con livelli di vitamina D < 30 ng/mL avevano punteggi Harris Hip preoperatori (HHS) più bassi rispetto ai pazienti con livelli di vitamina D normali<sup>36</sup>. Inoltre, Traven et al. hanno riferito che bassi livelli sierici di vitamina D erano associati ad un aumento del rischio di complicazioni a 90 giorni tra i pazienti sottoposti a revisione dell'artroplastica totale dell'articolazione, in accordo con risultati precedenti che suggeriscono una correlazione tra bassi livelli di vitamina D e sviluppo di infezioni postoperatorie<sup>37</sup>. Infine, Focillo et al. hanno valutato i livelli sierici di vitamina D in pazienti con artrosi dell'anca (n = 29) e del ginocchio (n = 20) e in pazienti con frattura del femore prossimale (n = 41), al momento del ricovero e il quarto giorno dopo l'intervento<sup>38</sup>. Nei pazienti sottoposti ad artroplastica del ginocchio, i livelli di vitamina D erano

16,85 ng/mL nel periodo preoperatorio e 18,235 ng/mL nel postoperatorio. Nei pazienti sottoposti ad artroplastica dell'anca, sono stati riscontrati livelli < 4,20 ng/mL per gli uomini, mentre nelle donne i livelli sierici di vitamina D erano 25,20 ng/mL prima dell'intervento e 22,8 ng/mL dopo l'intervento. Nei pazienti con frattura dell'anca, i livelli sierici di vitamina D sono variati negli uomini da valori molto bassi prima dell'intervento (6,38 ng/mL) a livelli notevolmente più alti dopo l'intervento (18,44 ng/mL). Al contrario, le donne hanno mostrato un leggero miglioramento da 12,24 ng/mL preoperatorio a 17,9 ng/mL postoperatorio. Complessivamente, gli autori hanno confermato la presenza di ipovitaminosi D sia nei pazienti candidati all'artroplastica dell'anca e del ginocchio sia nei pazienti con frattura dell'anca, suggerendo l'attivazione della cascata infiammatoria come meccanismo alla base della riduzione dei livelli di vitamina D e, quindi, associata a una salute ossea compromessa<sup>38</sup>.

## Strategie di supplementazione della vitamina D

Ad oggi, non vi è ancora nessun consenso su quale sia il migliore schema di supplementazione, in termini di dosaggio, frequenza del trattamento e durata. Nella pratica clinica sono state proposte diverse strategie di supplementazione che variano dalle poche gocce giornaliere fino a dosi molto elevate di vitamina D dilazionate nel tempo, in alcuni casi anche ogni sei mesi. Tale eterogeneità dipende in parte dagli scarsi dati comparativi di farmacocinetica per i diversi schemi terapeutici<sup>39</sup>.

In linea con la maggior parte delle più recenti raccomandazioni sui dosaggi di vitamina D, oltre che con le linee guida dell'*Institute of Medicine (IOM)/Endocrine Society* e della IOF, ESCEO raccomanda 20 ng/mL come concentrazione minima sierica di 25(OH)D a livello della popolazione generale e 30 ng/mL nei pazienti con osteoporosi per garantire una salute ossea ottimale<sup>40,41</sup>.

È stato recentemente riportato che la dose giornaliera, spesso considerata meno performante, è invece più efficiente rispetto ai boli (a parità di dose cumulativa) nel ripristinare valori normali di 25(OH)D e nell'incrementarli<sup>42</sup>. In effetti, le posologie caratterizzate da un intervallo di somministrazione breve possono essere considerate più fisiologiche, poiché permettono di mantenere livelli di 25(OH)D costanti nel tempo. In questo modo, la 25(OH)D viene resa sempre disponibile per poter svolgere la sua azione autocrina e paracrina sia a livello scheletrico che extra-scheletrico<sup>14</sup>. Inoltre, la posologia giornaliera, avendo un intervallo di somministrazione breve, aggiunge il vantaggio di poter mantenere stabili nel circolo ematico anche i livel-

li di colecalciferolo, utilizzabile per essere convertito nella sua forma attiva direttamente nelle cellule di alcuni tessuti extra-scheletrici che esprimono anche l'enzima 25-idrossilasi (che converte il colecalciferolo in calcifediolo), oltre all'enzima 1 $\alpha$ -idrossilasi (che converte il calcifediolo in calcitriolo, metabolita attivo). In accordo con diversi studi clinici, il programma di trattamento stesso (cioè bolo vs somministrazione refratta) può avere un impatto diverso sull'efficacia del trattamento e sull'esito clinico studiato. Le prove che supportano la migliore efficacia dello schema giornaliero per ripristinare valori normali di 25(OH)D sono quindi in aumento e sono sempre più convincenti<sup>39</sup>.

## Conclusioni

La correzione e il mantenimento di adeguati livelli di vitamina D, attraverso un dosaggio da 1000-2000 UI, insieme all'ottimizzazione dei livelli di calcio, rappresentano una delle strategie più efficaci per rafforzare lo scheletro e prevenire il rischio di fratture o rifratture. Sembra probabile che debba essere fornita quotidianamente una quantità sufficiente di vitamina D per ottenere benefici ottimali e per garantire il mantenimento di livelli circolanti stabili nel tempo. Un adeguato stato di vitamina D è necessario anche per il processo di recupero funzionale, come dimostrato dagli effetti benefici ottenuti in pazienti con frattura da fragilità mediante il ricorso a una cogestione ortopedico-geriatrica, che ha ridotto le complicanze mediche e la mortalità e ha migliorato l'indipendenza funzionale. Infine, dato il ruolo critico svolto dalla vitamina D sulla salute e funzione muscoloscheletrica ed extra-scheletrica, e considerando le potenziali conseguenze negative di una sua carenza in ambito operatorio e postoperatorio, riteniamo sia importante mantenere livelli adeguati di vitamina D in tutte le tipologie di pazienti ortopedici, inclusi i soggetti giovani con fratture da trauma, e soggetti artrosici o sottoposti ad intervento di protesi, in cui la supplementazione con vitamina D sembra garantire una corretta osteo-integrazione e un miglior esito chirurgico. Nonostante la recente nota 96 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che regola la prescrizione di vitamina D a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) solo per i soggetti che rientrano in categorie ben definite, importanti evidenze scientifiche suggeriscono che un'adeguata supplementazione possa indurre benefici anche nei pazienti con livelli di vitamina D compresi tra 10 e 30 ng/mL. Pertanto, riteniamo sia importante ampliare il target di pazienti ortopedici che potrebbero beneficiare dalla prescrizione di vitamina D, sia in termini di tipologia che fascia d'età, suggerendo che l'integrazione di vitamina D rappresenti un approccio fondamentale per migliorare la qualità ossea nei casi di grave carenza, carenza e insufficienza. Infine, sottolineiamo come vi siano oggi evidenze di farma-

cocinetica, di farmacodinamica e cliniche che giustificano la scelta preferenziale della strategia di supplementazione giornaliera rispetto a quella con boli.

## Bibliografia

- 1 Borgström F, Karlsson L, Orsäter G, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos* 2020;15:59. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-0706-y>
- 2 Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019;30:3-44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
- 3 Piscitelli P, Neglia C, Feola M, et al. Updated incidence and costs of hip fractures in elderly Italian population. *Aging Clin Exp Res* 2020;32:2587-2593. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01497-0>
- 4 Chevalley T, Brandi ML, Cavalier E, et al. How can the orthopedic surgeon ensure optimal vitamin D status in patients operated for an osteoporotic fracture? *Osteoporos Int* May 2021;1-15. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05957-9>
- 5 Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev* 2019;40:1109-1151. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>
- 6 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3692>
- 7 Hood MA, Murtha YM, Della Rocca GJ, et al. Prevalence of low vitamin D levels in patients with orthopedic trauma. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2016;45:E522-E526.
- 8 Robertson DS, Jenkins T, Murtha YM, et al. Effectiveness of vitamin D therapy in orthopaedic trauma patients. *J Orthop Trauma* 2015;29:e451-453. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000366>
- 9 Zargarán A, Zargarán D, Trompeter A. The relationship between serum 25[OH]D concentration and orthopaedic infection: a case-control study. *Orthop Res Rev* 2020;12:121-125. <https://doi.org/10.2147/ORR.S252616>
- 10 Zajonc D, Prager F, Edel M, et al. The significance of the vitamin D metabolism in the development of periprosthetic infections after THA and TKA: a prospective matched-pair analysis of 240 patients. *Clin Interv Aging* 2018;13:1429-1435. <https://doi.org/10.2147/CIA.S171307>
- 11 Hernigou P, Sitbon J, Dubory A, et al. Vitamin D history part III: the “modern times”-new questions for orthopaedic practice: deficiency, cell therapy, osteomalacia, fractures, supplementation, infections. *Int Orthop* 2019;43:1755-1771. <https://doi.org/10.1007/s00264-019-04334-w>
- 12 Gatti D, Idolazzi L, Fassio A. Vitamin D: not just bone, but also immunity. *Minerva Med* 2016;107:452-460.
- 13 Sassi F, Tamone C, D’Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* 2018;10(11). <https://doi.org/10.3390/nu10111656>
- 14 Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Reumatismo* 2011;63:129-147. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2011.129>
- 15 Anderson PH. Vitamin D activity and metabolism in bone. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:443-449. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0394-8>
- 16 Valerio MS, Janakiram NB, Goldman SM, et al. Pleiotropic actions of Vitamin D in composite musculoskeletal trauma. *Injury* 2020;51:2099-2109. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.06.023>
- 17 Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: definition, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32:669-684. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.09.014>
- 18 Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, et al. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002;112:659-662. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01091-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01091-4)
- 19 Adami S, Bertoldo F, Braga V, et al. 25-hydroxy vitamin D levels in healthy premenopausal women: association with bone turnover markers and bone mineral density. *Bone* 2009;45:423-426. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.05.012>
- 20 Scimeca M, Centofanti F, Celi M, et al. Vitamin D receptor in muscle atrophy of elderly patients: a key element of osteoporosis-sarcopenia connection. *Aging Dis* 2018;9:952-964. <https://doi.org/10.14336/AD.2018.0215>
- 21 Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-4124. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6953>
- 22 Ebeling PR, Adler RA, Jones G, et al. Management of endocrine disease: therapeutics of vitamin D. *Eur J Endocrinol* 2018;179:R239-R259. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0151>
- 23 Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-765. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>
- 24 Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Controversies in vitamin D: summary statement from an international conference. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:234-240. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01414>
- 25 Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:239-244. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0650-y>
- 26 Degli Esposti L, Girardi A, Saragoni S, et al. Use of antiosteoporotic drugs and calcium/vitamin D in patients with fragility

- fractures: impact on re-fracture and mortality risk. *Endocrine* 2019;64:367-377. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1824-9>
- 27 Bogunovic L, Kim AD, Beamer BS, et al. Hypovitaminosis D in patients scheduled to undergo orthopaedic surgery: a single-center analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92:2300-2304. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.01231>
- 28 Steele B, Serota A, Helfet DL, et al. Vitamin D deficiency: a common occurrence in both high-and low-energy fractures. *HSS J* 2008;4:143-148. <https://doi.org/10.1007/s11420-008-9083-6>
- 29 Ginde AA, Camargo CAJ, Shapiro NI. Vitamin D insufficiency and sepsis severity in emergency department patients with suspected infection. *Acad Emerg Med* 2011;18:551-554. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01047.x>
- 30 Maier GS, Horas K, Seeger JB, et al. Is there an association between periprosthetic joint infection and low vitamin D levels? *Int Orthop* 2014;38:1499-1504. <https://doi.org/10.1007/s00264-014-2338-6>
- 31 Kong Y, Han M, Lee M, et al. The Association of Calcium and Vitamin D use with implant survival of total knee arthroplasty: a nationwide population-based cohort study. *J Arthroplasty* 2021;36:542-549.e3. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.08.003>
- 32 Matthews LR, Ahmed Y, Wilson KL, et al. Worsening severity of vitamin D deficiency is associated with increased length of stay, surgical intensive care unit cost, and mortality rate in surgical intensive care unit patients. *Am J Surg* 2012;204:37-43. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2011.07.021>
- 33 H elard L, Mateus-Hamdan L, Beauchet O, et al. Hypovitaminosis D in geriatric acute care unit: a biomarker of longer length of stay. *Dis Markers* 2013;35:525-529. <https://doi.org/10.1155/2013/428479>
- 34 Maier GS, Maus U, Lazovic D, Horas K, Roth KE, Kurth AA. Is there an association between low serum 25-OH-D levels and the length of hospital stay in orthopaedic patients after arthroplasty? *J Orthop Traumatol* 2016;17:297-302. <https://doi.org/10.1007/s10195-016-0414-y>
- 35 Jansen JA, Haddad FS. High prevalence of vitamin D deficiency in elderly patients with advanced osteoarthritis scheduled for total knee replacement associated with poorer preoperative functional state. *Ann R Coll Surg Engl* 2013;95:569-572. <https://doi.org/10.1308/003588413x13781990150374>
- 36 Lavernia CJ, Villa JM, Iacobelli DA, et al. Vitamin D insufficiency in patients with THA: prevalence and effects on outcome. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472:681-686. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-3172-7>
- 37 Traven SA, Chiaramonti AM, Barfield WR, et al. Fewer complications following revision hip and knee arthroplasty in patients with normal vitamin D levels. *J Arthroplasty* 2017;32(9S):S193-S196. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.02.038>
- 38 Focillo A, Aicale R, Maffulli N. Elective Orthopaedic and Trauma Patients in Southern Italy are Vitamin D Deficient. A Pilot Study. *Transl Med @ UniSa* 2017;17:6-11.
- 39 Adami G, Fassio A. Supplementazione con vitamina D: meglio giornaliera o con boli? *VITAMIN D UpDates* 2021;4:8-10. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-2>
- 40 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- 41 Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-1154. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1285-3>
- 42 Fassio A, Adami G, Rossini M, et al. Pharmacokinetics of oral cholecalciferol in healthy subjects with vitamin d deficiency: a randomized open-label study. *Nutrients* 2020;12(6). <https://doi.org/10.3390/nu12061553>