

SERGIO CARMONA

GIACINTO ASPRELLA LIBONATI

OTONEUROLOGIA



DVD-ROM
ALLEGATO

OTONEUROLOGIA

a cura di

Prof. Sergio Carmona

Neurophysiology Professor School of Medicine, Universidad Nacional de Rosario,
Head of the Neurotology Department at Instituto de Neurociencias de Buenos Aires (INEBA) and
at Instituto de Neurociencias San Lucas, Rosario, Argentina
scarmona@ineba.net

Dott. Giacinto Asprella Libonati

Già responsabile della U.O.S.D. di Audiologia, Vestibologia e Foniatria,
Chirurgia oncologica della testa e del collo e della tiroide presso
la UOC di Otorinolaringoiatria, Ospedale "Madonna delle Grazie" Matera, Italia
Responsabile della U.O.S.D. di Vestibologia e g.i.a. di Otorinolaringoiatria presso
l'Ospedale "Giovanni Paolo II" Policoro (MT), Italia
asprella@tin.it website - www.otorinopolicoro.it - www.otorinomatera.it

Ha collaborato agli aggiornamenti e commenti al testo:

Dott. Rudi Pecci

Dipartimento Neuro-muscolo-scheletrico e degli Organi di Senso
S.O.D. di Audiologia, Università degli Studi di Firenze

Carmona, Sergio; Asprella Libonati, Giacinto
OTONEUROLOGIA

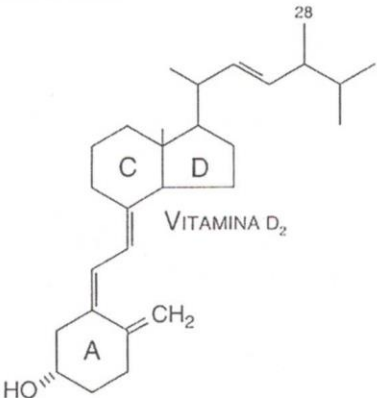
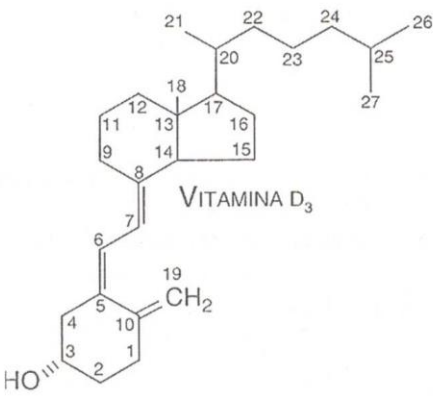
La riproduzione di questo volume o di parte di esso e la sua diffusione in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per mezzo di fotocopie, microfilm, registrazioni od altro, sono proibite senza il permesso scritto degli autori.

Stampa: TORGRAF, Galatina (Lecce), agosto 2017

In copertina: Disegno a china "Il labirinto" di Patrizia Montemurro

Vertigine Parossistica Posizionale Benigna (VPPB) ricorrente: deficit di vitamina D e stress ossidativo

Giacinto Asprella Libonati, Rudi Pecci

LA VITAMINA D: LE DUE FORME	
ERGOCALCIFEROLO Vitamina D ₂ : prodotto di derivazione vegetale, assunta con la dieta	COLECALCIFEROLO Vitamina D ₃ : contenuta in piccola quantità in alcuni alimenti di origine animale, la maggior parte è sintetizzata nella cute per esposizione ai raggi solari
	

LA VITAMINA D: L'OMEOSTASI FOSFO-CALCICA

La principale attività biologica della vitamina D nel metabolismo fosfo-calcico si esplica a livello intestinale dove stimola l'assorbimento del calcio che avviene per il 60% a livello del digiuno e dell'ileo: il calcio penetra nei microvilli intestinali attraverso il canale per il calcio (CaT1) e successivamente si lega alla calmodulina (CaM), quest'ultima a sua volta è adesa alla miosina I dell'orletto a spazzola (BBMI), questo legame favorisce lo spostamento del complesso calcio-calmodulina attraverso il microvillo intestinale fino a raggiungere la calbindina (CaBP), cui il calcio si lega e che ne media il trasporto citoplasmatico all'interno di vescicole endocitotiche, il passaggio attraverso la membrana basolaterale è mediato dalla pompa del calcio (Ca-ATPasi); la 1,25(OH)₂ vitamina D accresce l'assorbimento di calcio inducendo la sintesi di CaT1, CaBP e Ca-ATPasi e incrementando il legame di CaM con la BBMI dell'orletto a spazzola.

Anche l'assorbimento intestinale di fosforo è controllato dalla vitamina D e questo avviene maggiormente nel digiuno: il passaggio di fosforo attraverso sia la membrana dell'orletto a spazzola sia la membrana basolaterale richiede sodio ed è mediato da un trasportatore sodio-fosfato (NaPi-IIb), la cui espressione è stimolata dalla vitamina D.

A livello osseo la vitamina D favorisce la mineralizzazione dell'osteoides in presenza di sufficiente apporto di calcio mentre promuove il riassorbimento da parte degli osteoclasti maturi in caso di inadeguato apporto calcico con la dieta: la vitamina D stimola il riassorbimento osseo, promuovendo fusione e differenziazione delle cellule progenitrici in osteoclasti maturi e attivando gli osteoclasti stessi; questo effetto avviene grazie all'interazione della vitamina D con il recettore VDR espresso sugli osteoblasti facendo esprimere loro la citochina "RANKL", quest'ultima lega il recettore "RANK" espresso sulla membrana plasmatica dei preosteoclasti portando tali cellule a maturazione e favorendo il riassorbimento del calcio e fosforo dell'osso.

A livello renale la 1,25(OH)₂ vitamina D stimola il riassorbimento di calcio e fosforo: la regolazione del riassorbimento di calcio da parte della vitamina D avviene soprattutto a livello del nefrone distale, dove il calcio si muove contro gradiente elettrochimico in maniera indipendente dal sodio e attraverso una via transcellulare, in maniera del tutto simile a quella descritta per l'assorbimento intestinale; la 1,25(OH)₂ vitamina D up-regola il VDR, induce la calbindina e stimola l'azione della pompa del calcio, meccanismi questi che in sintesi aumentano il riassorbimento di calcio a livello renale.

Anche il riassorbimento renale del fosforo è regolato dalla vitamina D: il fosforo è riassorbito per circa l'80% a livello del tubulo prossimale, attraverso un processo regolato dal PTH (la vitamina D agisce sinergicamente con il PTH solo nei confronti del calcio, mentre per quanto riguarda il fosfato i due ormoni hanno un'azione opposta).

In sintesi:

- **INTESTINO**
 - assorbimento del calcio (TRPV5 e TRPV6, CaM-BBMI, CaBP, Ca-ATPasi)
 - assorbimento del fosforo - dipendente dal sodio
- **OSSO**
 - mineralizzazione
 - riassorbimento (VDR osteoblasti, citochina RANKL, recettore RANK preosteoclasti, osteoclasti)
- **RENE**
 - riassorbimento del calcio – indipendente dal sodio (contro gradiente elettrochimico e attraverso via trans-cellulare "intestino-like")
 - riassorbimento del fosforo (regolato da PTH).

RECETTORI PER LA VITAMINA (VDR) D E ORECCHIO INTERNO

Studi recenti condotti su orecchio interno di Danio rerio (zebrafish, zebra danio) riferiscono che la riduzione dei recettori per la vitamina D di tipo *vdrb* porta a difetti nello sviluppo dell'orecchio, ed in particolare a riduzione del volume della vescicola otica e ad otoliti malformati.

Il VDR è un recettore ormonale intracellulare che si lega specificamente ad una forma attiva di vitamina D (1,25 (OH) 2D₃) e media le sue diverse azioni biologiche. La vitamina D controlla l'omeostasi del calcio e del fosforo e regola anche funzioni cellulari non strettamente correlate al metabolismo minerale.¹

LA VITAMINA D: IL DOSAGGIO

Il marker ematico diagnostico di riferimento per valutare lo stato generale del sistema della vitamina D è rappresentato dalla concentrazione della 25(OH) vitamina D:

nonostante la 1,25(OH)₂ vitamina D costituisca la forma attiva, il suo dosaggio non ha valore diagnostico in quanto ha una emivita breve (< 4 ore), inoltre il suo livello tende sempre a rimanere normale a seguito dell'effetto continuo di stimolo operato dal PTH a livello renale e fino a quando persiste anche solo una piccola riserva della forma 25(OH) vitamina D; a causa di una più lunga emivita (circa 2 settimane) e di una più elevata concentrazione (1000 volte superiore a quella della 1,25(OH)₂ vitamina D), e quindi con una maggiore sensibilità nel rilevarne anche minime variazioni, viene comunemente misurata la 25(OH) vitamina D per monitorare la concentrazione di vitamina D ematica.

Le Linee guida sulla prevenzione e il trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo del 2011 definiscono i seguenti intervalli di riferimento: si parla di carenza per un deficit di vitamina D marcato in presenza di livelli sierici di 25(OH) vitamina D inferiori a 20 ng/ml e di insufficienza per un deficit sfumato (meno severo) quando i livelli sierici di 25(OH) vitamina D sono compresi tra 20 e 30 ng/ml; valori superiori a 30 ng/ml sono considerati sufficienti.

LA VITAMINA D E LA VPPB: LA LETTERATURA

Correlazioni in letteratura

1. VPPB e osteoporosi

- a. C'è un trend verso un'associazione negativa tra VPPB e osteoporosi trattata nelle donne. La VPPB refrattaria si associa a bassi livelli di densità minerale ossea nelle donne con osteoporosi non trattata. È probabile che i farmaci utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi siano utili nella prevenzione e nella terapia della VPPB. La VPPB e l'osteoporosi si potenziano a vicenda, perché la VPPB aumenta il rischio di caduta e l'osteoporosi aumenta il rischio che la caduta esiti in frattura.²
- b. La densità minerale ossea e la percentuale di mineralizzazione è più bassa nei pazienti con VPPB recidivante rispetto ai pazienti con VPPB non recidivante e nei pazienti con recidive multiple rispetto ai pazienti con recidive singole. Le recidive di VPPB sono più frequenti nei pazienti con osteopenia e osteoporosi rispetto ai pazienti normali e le recidive multiple di VPPB sono più frequenti nei pazienti con osteoporosi rispetto ai pazienti con osteopenia. Nei pazienti con VPPB c'è una diminuzione della massa ossea e la frequenza delle recidive di VPPB aumenta al diminuire della densità minerale ossea.

La VPPB e l'osteoporosi hanno un meccanismo patogenetico in comune. Le ossa si formano e si mantengono attraverso l'up-take del calcio, e una diminuzione dei livelli di estrogeni può portare ad una insufficienza di calcio, che a sua volta porta ad una riduzione dell'up-take del calcio da parte delle ossa, causando osteopenia/osteoporosi; d'altra parte gli otoliti sono costituiti da carbonato di calcio e maturano attraverso l'up-take del calcio, quindi il calcio è essenziale anche per la sintesi degli otoliti, di conseguenza l'apporto di calcio agli otoliti può diventare insufficiente in presenza di condizioni di ridotta massa ossea, che portano ad una maturazione incompleta degli otoliti. Inoltre, nella matrice ossea si trova l'osteopontina, una proteina coinvolta nella formazione e nel riassorbimento delle ossa; anche negli otoliti è presente l'osteopontina, che forma un complesso con i cristalli di carbonato di calcio ai margini degli oto-

liti, contribuendo alla loro sintesi, quindi anche la formazione degli otoliti può essere compromessa se c'è un deficit di osteopontina nei pazienti con osteoporosi. Infine, le ossa svolgono un ruolo importante come di riserva di calcio, essenziale per il mantenimento della sua omeostasi; la stessa funzione è stata riconosciuta anche agli otoliti, che vengono a più riprese riassorbiti, a seconda della concentrazione del calcio, per mantenere la sua omeostasi, quindi se c'è una riduzione dei livelli di calcio nell'endolinfa nelle donne in menopausa con osteoporosi, il calcio viene richiamato dagli otoliti, favorendo il loro distacco dalla macula utricolare. Nel complesso, tutto questo porta alla sintesi di otoliti atrofici, fragili, proprio come per le ossa, tanto che si potrebbe parlare di "otolitoporosi", come equivalente otolitica dell'osteoporosi.

È possibile prevedere il rischio di recidiva nei pazienti con VPPB e osteopenia o osteoporosi.³⁻⁴

2. VPPB e deficit di vitamina D

Livelli sierici bassi di vitamina D nella recente letteratura sono correlati a una più elevata ricorrenza della VPPB. Inoltre la correzione di livelli insufficienti o carenti di vitamina D sembra migliorare nel follow up l'andamento della VPPB in termini di riduzione di recidive.

- a. È stata supposto un legame altamente probabile tra la carenza di vitamina D e disturbi otolitici e VPPB. È stato accertato un miglioramento della ricorrenza della VPPB in 4 pazienti che correggono il deficit di vitamina D con implementazione orale.

Data la prevalenza di carenza di vitamina D e la semplicità della procedura di misurazione dei livelli di vitamina D e della sua supplementazione se necessaria, la correzione dei valori viene altamente consigliata in ogni caso. La VPPB è così comune che, anche se la supplementazione di vitamina D dovesse ridurre la recidiva anche solo in una piccola percentuale di casi, un gran numero di pazienti avrebbe, in ogni caso, un miglioramento.⁵

- b. I pazienti con VPPB hanno un indice di massa corporea più alto.

Nei pazienti con VPPB ci sono livelli più bassi di vitamina D.

Nei pazienti con VPPB c'è una maggiore incidenza di deficit di vitamina D.

I pazienti con VPPB hanno un'osteoporosi più marcata.

La relazione tra VPPB e vitamina D è legata al fatto che la vitamina D controlla il metabolismo del calcio, e fa sì che la concentrazione di calcio nel labirinto sia alta localmente dove avviene la formazione degli otoconi, per avviare la cristallizzazione sul nucleo proteinaceo, e bassa nel resto del vestibolo dove avviene il riassorbimento degli otoconi distaccati, per evitare una mineralizzazione non necessaria nel resto dell'endolinfa.

La relazione tra VPPB e indice di massa corporea è legata al fatto che in condizioni di obesità si ha una diminuzione dei livelli di vitamina D, che è liposolubile e di conseguenza si accumula nel tessuto adiposo, e la diminuzione dei livelli di vitamina D induce un iperparatiroidismo secondario, che porta ad un aumento dei livelli del calcio e del suo influsso nelle cellule adipose, dove stimola la lipogenesi.⁶

- c. Un altro studio indica che la correzione del deficit di vitamina D nella VPPB fornisce un ulteriore vantaggio per la terapia riabilitativa (manovra di Epley) soprattutto per quanto riguarda la durata del miglioramento. Questi risul-

- tati suggeriscono di misurare nel siero la 25-OHD nelle VPPB recidivanti.⁷
- d. Un ulteriore studio degli stessi Autori indica una correlazione fra normalizzazione dei livelli deficitari di vitamina D e significativo miglioramento della ricorrenza della VPPB.⁸
 - e. Questo studio dimostra una correlazione fra i livelli sierici di vitamina D e la ricorrenza della VPPB indipendentemente da età sesso periodo di follow up e tipo di VPPB.⁹
 - f. Non c'è una differenza significativa in termini di livelli di calcio tra i pazienti con VPPB recidivante, i pazienti con VPPB non recidivante e i controlli. C'è una differenza significativa in termini di percentuale di mineralizzazione tra i pazienti con VPPB (recidivante e non recidivante), che hanno i valori più bassi, e i controlli, che hanno i valori più alti. C'è una differenza significativa in termini di livelli di vitamina D tra i pazienti con VPPB (recidivante e non recidivante), che hanno i valori più bassi, e i controlli, che hanno i valori più alti. La diminuzione della densità minerale ossea porta alla comparsa della VPPB e alla recidiva della VPPB. I livelli di vitamina D portano alla comparsa della VPPB se sono bassi e alla recidiva della VPPB se sono molto bassi.¹⁰
 - g. Nei pazienti con VPPB e deficit di vitamina D, in cui i livelli di vitamina D aumentano più di 10 ng/ml dopo la supplementazione, si ha una diminuzione del numero di pazienti con recidive, del numero di recidive e del numero di recidive per paziente, quindi la correzione del deficit di vitamina D riduce le recidive. Le recidive interessano indifferentemente l'orecchio ipsilaterale o l'orecchio controlaterale e il canale semicircolare posteriore in una percentuale di casi più alta rispetto alla incidenza della VPPB del CSL, quindi il deficit di vitamina D provoca un'alterazione nelle macule di entrambe le orecchie.¹¹
 - h. Nei pazienti con VPPB, in fase acuta c'è una diminuzione dei livelli della vitamina D e del calcio e un aumento dei livelli del paratormone rispetto alla fase di remissione, sia negli uomini che nelle donne (quindi le modificazioni del quadro ormonale, con la riduzione degli estrogeni, non sono l'unico fattore implicato), sia nei pazienti con osteoporosi sia nei pazienti senza osteoporosi (quindi la diminuzione della massa ossea non è l'unico fattore implicato). I pazienti con VPPB e con i livelli più bassi di vitamina D sono quelli che hanno le recidive più precoci e che hanno bisogno di più manovre.¹²
 - i. Una lettera pubblicata da due ricercatori USA sulla rivista Jama – Otolaryngology – Head & Neck Surgery sembra suffragare l'esistenza di una correlazione tra l'incidenza di episodi di BPPV e il riscontro di bassi livelli ematici di vitamina D in un campione di soggetti sottoposti a visita otorinolaringoiatrica a Boston. In particolare, è stato osservato che l'incidenza di BPPV potrebbe essere più elevata nel periodo compreso tra i mesi di marzo e di maggio rispetto ad altri periodi dell'anno, a suggerire come le note fluttuazioni stagionali dei livelli ematici di vitamina D alle diverse latitudini potrebbero rendere conto della stagionalità di incidenza di questa condizione.¹³

RELAZIONE TRA VPPB E VITAMINA D: I MECCANISMI

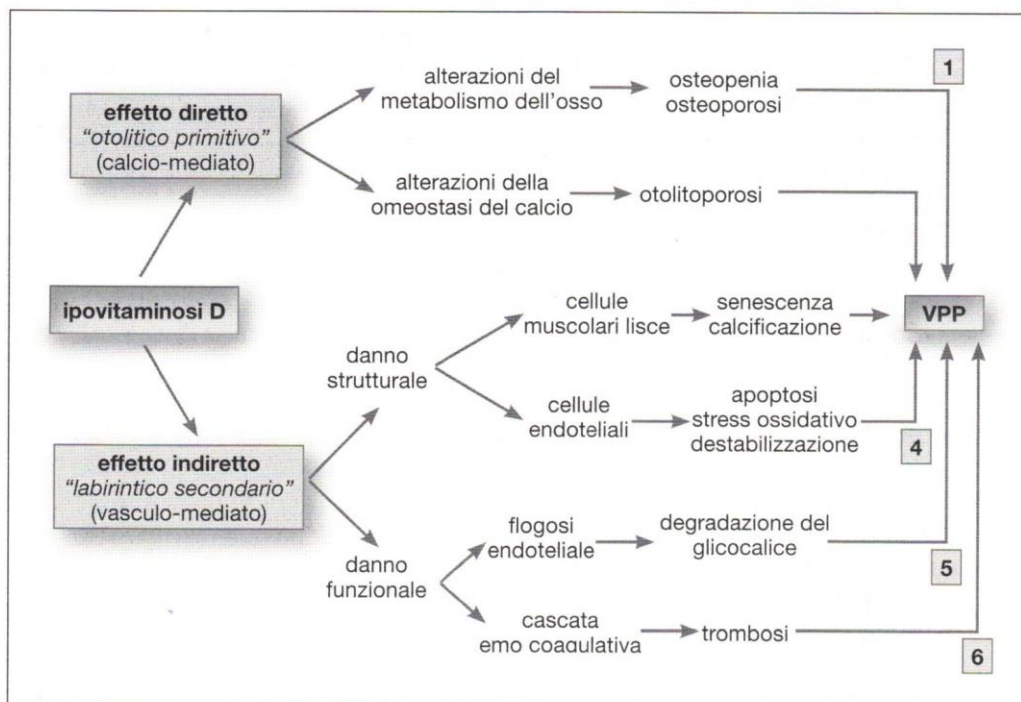


Fig. 1: Relazione tra VPPB e vitamina D: i meccanismi

Osteopenia/Osteoporosi

Riduzione dei livelli di estrogeni, (età post-menopausale) insufficienza di calcio, riduzione dell'up-take del calcio nelle ossa, diminuzione della massa ossea (osteopenia/osteoporosi)

1. deficit di osteopontina
 - **compromissione della formazione degli otoliti**
2. insufficiente apporto di calcio agli otoliti
 - **maturazione incompleta degli otoliti**
3. estrusione del calcio dagli otoliti
 - **perdita ricorrente di otoliti dalla macula**

Metabolismo del calcio

- **Gli otoliti sono generati attraverso un up-take dinamico del calcio**
- **è necessario mantenere una concentrazione di calcio:**
 - ALTA localmente per favorire la cristallizzazione degli otoconi
 - BASSA nel resto dell'endolinfa per favorire il riassorbimento degli otoconi distaccati
- **per fare questo intervengono un sistema di proteine leganti il calcio e un sistema di trasporto epiteliale del calcio, con:**
 - canali di ingresso apicali (TRPV5 e TRPV6)
 - proteine che legano il calcio citoplasmatico (calbindina-D9K e calbindina-D28K)

- pompe che estrudono il calcio dalla membrana basolaterale (scambiatori sodio-calcio e calcio-ATPasi)
- questo sistema di trasporto del calcio è espresso anche nel labirinto membranoso e nella coclea e la sua espressione è up-regolata dalla vitamina D
- * **deficit di vitamina D**
- down-regulation del sistema di proteine leganti il calcio e del sistema di trasporto epiteliale del calcio
- **CONSEGUENZE:**
 - difetto nella produzione degli otoconi ("otolitoporosi") > **aumentato distacco otolitico > OTOLITA FRAGILE**
 - aumento della concentrazione del calcio libero nel resto dell'endolinfa > ridotta capacità di dissoluzione degli otoliti distaccati > AUMENTO DI OTOLITI LIBERI NELL'ENDOLINFA

Il deficit di vitamina D favorisce lo stress ossidativo e incrementa l'apoptosi cellulare attraverso:

1. diminuzione della produzione di ossido nitrico
2. aumento della produzione di radicali liberi dell'ossigeno
3. aumento dell'espressione dei marcatori dell'apoptosi
4. diminuzione dell'espressione dei marcatori dell'autofagia
5. alterazione della funzione mitocondriale.

Quindi, in **assenza di vitamina D** le cellule endoteliali della parete dei vasi sono suscettibili di un **danno ossidativo per:**

- ridotta produzione di ossido nitrico
- adesione piastrinica e formazione di micro-aggregati leucocitari
- alterazione del glicocalice
- flogosi endoteliale: aterotrombosi, edema, ischemia.

Azione antiossidante della vitamina D

IL RUOLO DELLO STRESS OSSIDATIVO NELLA VPPB

È stato dimostrato un ruolo dello stress ossidativo nella VPPB con aumentata espressione di VCAM-1 e d-ROM che conferma l'esistenza di angite e supporta l'esistenza di un coinvolgimento vascolare nella VPPB. Inoltre, l'identificazione di elevati livelli di d-ROM e VCAM-1 potrebbe aprire la strada al trattamento selettivo farmacologico mirato a correggere lo stress ossidativo e l'attivazione delle cellule endoteliali. Aumentato stress ossidativo > danno endoteliale > sofferenza del neuroepitelio delle macule utricolari > aumento distacco otolitico > **macula fragile**.^{14,15,16,17}

ESPERIENZA PERSONALE

(dott. G. Asprella Libonati, dati presentati al Simposio Italo Francese novembre 2016 Matera)

Alla luce dei dati della letteratura su esposti è stato condotto uno studio preliminare volto ad appurare: il rapporto tra deficit di vitamina D (VD) e recidive di VPPB.

Lo studio è stato condotto per verificare l'effetto della supplementazione con VD o VD + acido alfa lipoico (LICA: associazione brevettata di acido alfa-lipoico a rilascio prolungato, carnosina, zinco) sulla ricorrenza della BPPV.

Metodi

Da gennaio 2015 a luglio 2015 abbiamo arruolato 125 pazienti con VPPB recidivante (78 donne e 47 uomini; età media 56 anni). Tutti i pazienti sono stati sottoposti terapia fisica per la VPPB (manovre liberatorie) e prelievo di sangue venoso con dosaggio della VD. I pazienti con carenza o insufficienza di VD sono stati integrati con VD orale (al dosaggio di 25.000 UI a settimana per 3 mesi) o VD + LICA. Tutti i pazienti sono stati seguiti e rivalutati dopo 3 (T1), 6 (T2) e 12 mesi (T3).

Risultati

Tutti i pazienti che hanno ricevuto integrazione con sola VD, e che hanno completamente compensato la loro carenza di VD, hanno mostrato nessuna ricorrenza di VPPB o la marcata diminuzione di ricorrenza al T2. I pazienti che hanno mostrato un tempo più lungo di recupero della carenza di VD (4 pazienti erano ancora insufficienti a T1) hanno diminuito le recidive di BPPV a T3. I pazienti che hanno ricevuto integrazione con VD + LICA, hanno mostrato una diminuzione di recidive di VPPB a T2, e nessuna recidiva o la diminuzione di recidive di BPPV a T3. Tutti i pazienti con deficit VD e ancora insufficienti a T1 (6 pazienti) avevano minore ricorrenza di VPPB. Tutti i pazienti trattati aggiungendo LICA non avevano più alcuna recidiva di VPPB a T3, inclusi 6 pazienti con deficienza a T0 e insufficienti a T1, 4 pazienti ancora insufficienti a T1 trattati con solo VD, nonostante la correzione del deficit VD a T2, hanno presentato diminuzione delle recidive di VPPB a T3.

Conclusioni

La supplementazione di VD, con la correzione del deficit, rapportato ai valori ematici di 25OH-vit D, riduce la ricorrenza di VPPB in tutti i pazienti trattati. L'aggiunta di acido alfa lipoico nella formulazione LICA, sfruttando le sue proprietà antiossidanti, migliora ulteriormente questi risultati, specialmente nei pazienti con deficit iniziale maggiore (carenza di 25OH-Vit D) e con tempo di recupero dei valori ematici normali più lungo.

ESPERIENZA PERSONALE

(dott. Rudi Pecci dati presentati al Simposio Italo Francese novembre 2016 Matera)
In letteratura sono riportati diversi studi sull'associazione tra VPPB e osteopenia/osteoporosi e sull'associazione tra osteopenia/osteoporosi e vitamina D, ma pochi mettono in relazione la VPPB e la vitamina D.

Sulla base dei dati di letteratura, abbiamo avviato uno studio che si pone tre obiettivi:

1. valutare se esiste una correlazione tra i livelli ematici di vitamina D e l'insorgenza della vertigine parossistica posizionale;
2. valutare se nei pazienti con ipovitaminosi D, dopo supplementazione e ripristino di valori sufficienti, si riduce il numero di recidive;
3. se nei pazienti recidivanti, dopo correzione dell'ipovitaminosi D, migliora la risposta alla terapia della VPPB (numero di manovre per episodio e durata della fase attiva).

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto nel periodo che va da marzo 2014 a novembre 2014 presso la SOD di Audiologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze.

Nel periodo di studio abbiamo arruolato 26 pazienti giunti alla nostra osservazione con una vertigine acuta e un quadro obiettivo di VPPB. Nel gruppo di controllo sono stati arruolati 24 soggetti in lista d'attesa per interventi funzionali di pertinenza otorinolaringoiatrica (ORL), con esclusione delle patologie otoiatriche, e che non avessero mai sofferto di vertigine o turba posturale.

I pazienti con VPPB sono stati trattati con manovre fisiche liberatorie specifiche per il canale interessato e ricontrollati a distanza di una settimana, fino alla risoluzione della sintomatologia e alla scomparsa dei segni. Tutti i pazienti sono stati istruiti sulla possibilità di contattarci in caso di recidive per documentarle e, a novembre 2014, tutti i pazienti sono stati contattati telefonicamente per sapere come stessero e se avessero avuto altri episodi di vertigine.

Tutti i pazienti, sia quelli del gruppo con VPPB che quelli del gruppo di controllo, sono stati sottoposti a prelievo ematico con dosaggio della 25(OH)vitamina D3. Nei pazienti con una carenza/insufficienza della vitamina D è stata effettuata una supplementazione mediante la somministrazione per via orale di colecalciferolo (vitamina D3) con dosaggio diverso a seconda dello stato vitaminico: 50.000 UI alla settimana per due settimane, poi 25.000 UI alla settimana per altre due settimane ed infine 7.000 UI alla settimana come mantenimento in caso di carenza; 7.000-8.000 UI alla settimana in caso di insufficienza.

Dopo 3 mesi di terapia, i pazienti che hanno assunto la vitamina D sono stati sottoposti ad un secondo prelievo ematico con dosaggio della 25(OH)vitamina D3.

Risultati

Nel gruppo di pazienti con VPPB, il livello medio di vitamina D era di 20,18 ng/ml: in 17 pazienti (65,39%) sono stati riscontrati dei valori di vitamina D inferiori a 20 ng/ml (carenza), in 6 pazienti (23,08%) i valori di vitamina D erano compresi tra 20 ng/ml e 30 ng/ml (insufficienza) e solo in 3 casi (11,53%) era presente un normale livello di vitamina D (superiore a 30 ng/ml). Per quanto riguarda i controlli, invece, il valore medio di vitamina D era di 23,73 ng/ml: in 8 pazienti (33,33%) di questo gruppo è stata rilevata una condizione di carenza di vitamina D (valori inferiori a 20 ng/ml) e in 12 casi (50%) è stata riscontrata una insufficienza di vitamina D (valori compresi tra 20 ng/ml e 30 ng/ml) (fig. 15); solo 4 pazienti (16,67%) mostravano dei valori normali di vitamina D (superiori a 30 ng/ml).

Dei 23 pazienti trattati con la supplementazione di vitamina D e ricontattati telefonicamente, solo 16 sono tornati al controllo per il secondo prelievo: di questi, 11 (68,75%) non avevano avuto altre recidive, i rimanenti 5 (31,25%), tutte donne, avevano avuto una sola recidiva (tutte e 5 venivano da recidive multiple prima della supplementazione, e in 2 casi la recidiva si è presentata dopo pochi giorni dall'inizio della terapia con vitamina D).

Per le 5 pazienti che avevano avuto una recidiva abbiamo calcolato il numero di manovre necessarie per risolvere gli episodi di VPPB prima e dopo la supplementazione. Prima del trattamento con colecalciferolo sono state necessarie 22 manovre per risolvere 16 episodi, con un rapporto di 1,37 manovre per episodio. Dopo la supplementazione, per risolvere i 5 episodi (uno per paziente) sono state necessarie 5 manovre (una per paziente), con un rapporto di 1 manovra per episodio.

Discussione e conclusioni

Dall'analisi dei nostri dati è risultato che non c'era una differenza significativa tra i due gruppi di pazienti in termini di valori medi di vitamina D (20,18 ng/ml versus 23,73 ng/ml, $p = 0,16$), e per entrambi è stata riscontrata una condizione basale di insufficienza. Tuttavia, nel gruppo con VPPB abbiamo trovato una maggiore incidenza di carenza di vitamina D rispetto al gruppo di controllo (65.39% versus 33.33%, $p = 0,02$), mentre nel gruppo di controllo è stata riscontrata una maggiore incidenza di insufficienza di vitamina D rispetto al gruppo con VPPB (50.00% versus 23.08%, $p = 0,04$). Questo conferma che l'insufficienza di vitamina D è una condizione molto diffusa nella nostra popolazione, mentre la carenza favorisce lo sviluppo della VPPB (OR = 3,78).

Se consideriamo che prima della supplementazione tutti e 16 i pazienti (100%), di cui abbiamo i valori di vitamina D pre e post-trattamento, avevano una VPPB recidivante (con un numero medio di recidive per paziente di $9,31 \pm 8,80$) e che dopo il trattamento con vitamina D solo 5 di questi pazienti (31,25%) avevano avuto una sola recidiva (con un numero medio di recidive per paziente di $0,31 \pm 0,48$), è evidente che la correzione dell'ipovitaminosi è in grado di ridurre sia il numero di pazienti recidivanti che il numero di recidive per paziente (per quest'ultimo $p = 0,0003$).

Riguardo alla possibilità di migliorare la risposta alla terapia fisica con la correzione della carenza di vitamina D, non abbiamo trovato una differenza significativa nel numero medio di manovre usate per risolvere gli episodi verificatisi prima della supplementazione (1,37) e quelli verificatisi dopo la supplementazione (1,37 versus 1,00, $p = 0,6543$). Evidentemente queste 5 pazienti era già abbastanza responsive alla terapia fisica. In futuro potrebbe essere interessante verificare l'effetto del trattamento con vitamina D proprio nei casi più resistenti e complicati.

SECONDO LE LINEE GUIDA SULLA PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELL'IPOVITAMINOSI D CON COLECALCIFEROLO

È RACCOMANDATO UN APPORTO MINIMO DI:

- 200 UI/die dal secondo mese di vita all'adolescenza;
- 400 UI/die in età adulta;
- almeno 600 UI/die sopra i 70 anni.

La somministrazione di coledalciferolo è sicura, perché solo la quantità necessaria all'organismo momento per momento viene idrossilata e trasformata nell'ormone attivo.¹⁸

Bibliografia

1. Kwon HJ. Vitamin D receptor deficiency impairs inner ear development in zebrafish. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Sep 16;478(2):994-8.
2. Mikulec AA, Kowalczyk KA, Pfitzinger ME, Harris DA, Jackson LE. Negative association between treated osteoporosis and benign paroxysmal positional vertigo in women. *J Laryngol Otol*. 2010 Apr;124(4):374-6. doi: 10.1017/S002221510999209X. Epub 2009 Nov 25. Link online: <https://doi.org/10.1017/S002221510999209X>
3. Shirota S, Sawai Y, Murai T, Fujita N, Hosoi H. Osteoporosis as a risk factor for the recurrence of benign paroxysmal positional vertigo. *Yamanaka T1, Laryngoscope*. 2013 Nov;123(11):2813-6. doi: 10.1002/lary.24099. Epub 2013 Apr 8. Link online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23568754>

4. Shudong Yu, Fenye Liu, Zhixin Cheng and Qirong Wang. Association between osteoporosis and benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review. *BMC Neurol.* 2014;14:110. Published online 2014 May 20. doi: 10.1186/1471-2377-14-110 PMCID: PMC4039044. Link online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4039044/>
5. Bela Büki, Michael Ecker, Heinz Jünger, Yunxia Wang Lundberg Vitamin D deficiency and benign paroxysmal positioning vertigo *Med Hypotheses.* 2013 Feb;80(2):201–204. Published online 2012 Dec 14. doi: 10.1016/j.mehy.2012.11.029 PMCID: PMC4196321 NIHMSID: NIHMS478786. Link online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4196321/>
6. Jeong SH1, Kim JS, Shin JW, Kim S, Lee H, Lee AY, Kim JM, Jo H, Song J, Ghim Y. Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol.* 2013 Mar;260(3):832-8. doi: 10.1007/s00415-012-6712-2. Epub 2012 Oct 25. Link online: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-012-6712-2>
7. Mahboobeh Sheikhzadeh, MSc, Yones Lotfi, MD, Abdollah Mousavi, Behzad Heidari, Mohsen Monadi, MSc and Enayatollah Bakhshi, Influence of supplemental vitamin D on intensity of benign paroxysmal positional vertigo: a longitudinal clinical study *Caspian J Intern Med.* 2016 Spring;7(2):93–98. PMCID: PMC49137 Link online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4913711/>
8. Mahboobeh Sheikhzadeh, MSc, Yones Lotfi, MD, Abdollah Mousavi, Behzad Heidari, and Enyatollah Bakhshi. The effect of serum vitamin D normalization in preventing recurrences of benign paroxysmal positional vertigo: A case-control study *Caspian J Intern Med.* 2016 Summer;7(3):173–177. PMCID: PMC5062174. Link online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5062174/>
9. Gu Il Rhim, Serum Vitamin D and Recurrent Benign Paroxysmal Positional Vertigo Laryngoscope Investigative Otolaryngology VC 2016 The Authors Laryngoscope Investigative Otolaryngology published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of The Triological Society. Link online: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lio2.35/pdf>
10. Talaat HS, Abuhadied G, Talaat AS, Abdelaal MS. Low bone mineral density and vitamin D deficiency in patients with benign positional paroxysmal vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015 Sep;272(9):2249–53. doi: 10.1007/s00405-014-3175-3. Epub 2014 Jun 29. Link online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24973969>
11. Talaat HS, Kabel AM, Khaliel LH, Abuhadied G, El-Naga HA, Talaat AS. Reduction of recurrence rate of benign paroxysmal positional vertigo by treatment of severe vitamin D deficiency. *Auris Nasus Larynx.* 2016 Jun;43(3):237–41. doi: 10.1016/j.anl.2015.08.009. Epub 2015 Sep 16. Link online: [http://www.aurnasuslarynx.com/article/S0385-8146\(15\)00203-5/fulltext](http://www.aurnasuslarynx.com/article/S0385-8146(15)00203-5/fulltext)
12. Kahraman SS1, Ozcan O, Arli C, Ustun I, Erduran R, Akoglu E, Gokce C. Calcium Homeostasis During Attack and Remission in Patients With Idiopathic Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Otol Neurotol.* 2016 Oct;37(9):1388–92. doi: 10.1097/MAO.0000000000001167. Link online: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=27525708>
13. Whitman GT, Baloh RW. Seasonality of benign paroxysmal positional vertigo. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Feb;141(2):188–9. doi: 10.1001/jamaoto.2014.2941. Link online: <http://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/1936464>
14. Mehmet Taylan Güçlütürk, Zeynep Nil Ünal, Onur İsmi, Mehmet Burak Yavuz Çimen, Murat Ünal The Role of Oxidative Stress and Inflammatory Mediators in Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *J Int Adv Otol* 2016; 12(1):101-5. DOI: 10.5152/iao.2015.1412. Link online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27340993>
15. Tsai KL, Cheng YY, Leu HB3, Lee YY, Chen TJ, Liu DH, Kao CL. Investigating the role of Sirt1-mediated oxidative stress in relation to benign paroxysmal positional vertigo and Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2015 Sep;36(9):2607–16. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.012. Epub 2015 Jun 4
16. Güçlütürk MT, Ünal ZN, İsmi O, Çimen MB, Ünal M. The Role of Oxidative Stress and Inflammatory Mediators in Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *J Int Adv Otol.* 2016 Apr;12(1):101–5. doi: 10.5152/iao.2015.1412. Link online: <http://www.advancedotology.org/sayilar/90/buyuk/101-105g.pdf>
17. Goto F, Hayashi K, Kunihiro T, Ogawa K. The possible contribution of angiitis to the onset of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *Int Tinnitus J.* 2010;16(1):25–8
18. S. Adami, E. Romagnoli, V. Carnevale, et al. Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Reumatismo.* 2011;63(3):129–147