

# CONFRONTO CLINICO TRA I METABOLITI DELLA VITAMINA D

VITAMIN D  
UpDates

**Andrea Giusti, Giuseppe Girasole, Dario Camellino, Gerolamo Bianchi**

SC Reumatologia, Dipartimento dell'Apparato Locomotore,  
"La Colletta" ASL3 Genovese, Genova

## INTRODUZIONE

La crescente consapevolezza del ruolo svolto dalla vitamina D nella patogenesi di alcune malattie muscolo-scheletriche ed extra-scheletriche, e le sostanziali evidenze epidemiologiche relative all'elevata prevalenza di ipovitaminosi D nella popolazione generale adulta e anziana hanno determinato negli ultimi 20-30 anni un crescente dibattito relativo alle strategie più appropriate per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D <sup>1-9</sup>.

Numerosi lavori scientifici hanno investigato l'uso del colecalciferolo e dei metaboliti della vitamina D (in particolare, il calcifediolo) nella prevenzione e nel trattamento degli stati carenziali <sup>1-9</sup>. Sicuramente questa grande quantità di studi randomizzati e controllati (RCT) ha determinato un significativo miglioramento delle nostre conoscenze sull'argomento, mettendo in luce aspetti clinici di grande rilievo <sup>1,3,5,6</sup>. Tuttavia, la quantità, la qualità (non sempre elevata) e l'eterogeneità degli studi pubblicati hanno determinato anche una certa confusione sull'argomento.

L'obiettivo della nostra revisione narrativa è quello di descrivere le principali caratteristiche dei metaboliti della vitamina D e definirne il ruolo nella pratica clinica quotidiana, allo scopo di supportare i medici nella scelta delle strategie più appropriate da adottare nel paziente con carenza di vitamina D accertata o a rischio di ipovitaminosi D.

## PRODUZIONE E METABOLISMO DELLA VITAMINA D

Con il termine vitamina D normalmente si fa liberamente riferimento sia alla vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferolo) di produzione animale e umana, sia alla vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferolo) di produzione vegetale <sup>1</sup>.

La fonte principale di vitamina D per l'organismo è quella endogena, derivante dalla

conversione del 7-deidrocolesterolo a seguito dell'esposizione della cute a raggi ultravioletti di specifica lunghezza d'onda. Questo meccanismo dovrebbe produrre la quota preponderante (circa 80%) di vitamina D (vitamina D<sub>3</sub>), per il fabbisogno dell'organismo, mentre, quantità minori (circa 20%) di vitamina D<sub>3</sub> e vitamina D<sub>2</sub> possono essere assunte attraverso la dieta <sup>1</sup>.

La produzione cutanea di vitamina D<sub>3</sub> è fortemente influenzata dalle stagioni (minore in inverno), dalla latitudine, dalla superficie e dallo spessore della cute esposta al sole (ed eventualmente dall'uso di creme solari) e dall'età (minore nei soggetti anziani) <sup>1</sup>.

Una quota minore di vitamina D<sub>3</sub> può essere assunta attraverso l'alimentazione e in particolare attraverso i grassi animali, mentre è assolutamente trascurabile la quota di vitamina D<sub>2</sub> presente nei grassi vegetali <sup>1</sup>. Solo nei Paesi in cui esiste una libera fortificazione degli alimenti con colecalciferolo, la quota di vitamina D assunta con la dieta può risultare significativamente maggiore <sup>1</sup>.

La vitamina D è fortemente liposolubile e, pertanto, una volta entrata nel circolo viene immagazzinata nel tessuto adiposo, che ne rilascia piccole quantità. Questo spiega anche il motivo per cui i soggetti obesi siano a maggiore rischio di deficienza, a seguito della "diluzione" in una massa adiposa maggiore <sup>1</sup>.

La vitamina D rimane poco tempo nel circolo ematico e le sue concentrazioni sono pertanto molto ridotte (1-2 ng/ml) <sup>1</sup>. Nel corso del transito epatico, la vitamina D viene convertita in 25-idrossi-vitamina D (25OHD) a opera dell'enzima 25-idrossilasi. Il processo di trasformazione della vitamina D in 25OHD può avvenire anche in presenza di una riduzione significativa del tessuto epatico funzionante, sebbene sia evidente una più elevata prevalenza di ipovitaminosi D nei pazienti affetti da epatite cronica HCV-correlata <sup>1</sup>.

## Abstract

Il colecalciferolo e numerosi metaboliti della vitamina D sono stati investigati e sono stati resi disponibili per uso clinico. Esistono numerose e significative differenze tra i metaboliti della vitamina D sia sul piano della farmaco-cinetica sia sul piano clinico, di cui è necessario tenere conto nella scelta del farmaco più appropriato per il trattamento/prevenzione della carenza di vitamina D. In questo contesto, e sulla base dei dati degli studi clinici, il colecalciferolo appare il metabolita di prima scelta nella prevenzione e nel trattamento della carenza di vitamina D, e, in associazione, nella prevenzione primaria e secondaria delle fratture da fragilità nei soggetti osteoporotici in terapia con un farmaco anti-riassorbitivo o osteo-anabolico. Sulla base delle attuali evidenze, l'uso degli altri metaboliti deve essere limitato a situazioni particolari, quali per esempio condizioni di insufficienza renale cronica o ipoparatiroidismo (alfacalcidolo e calcitriolo), sindromi da malassorbimento, obesità di grado severo o insufficienza epatica (calcifediolo).

**Corrispondenza**  
**ANDREA GIUSTI**

andreagiusti6613@gmail.com

La 25OHD, anche detta calcifediolo, ha un'elevata affinità per la proteina legante la vitamina D (*vitamin D binding protein*, VDBP), rappresenta il principale metabolita ematico della vitamina D, e, in assoluto, le sue concentrazioni rappresentano l'indice più attendibile dello stato vitaminico D di un soggetto<sup>1</sup>. Il dosaggio della 25OHD sierica è un preciso indicatore dei nostri depositi di vitamina D. Pertanto, la definizione dello stato vitaminico D di un soggetto (carenza, insufficienza e sufficienza) si basa esclusivamente sulla interpretazione dei livelli ematici di 25OHD (Tab. I).

La 25OHD è un metabolita parzialmente idrofilo e si deposita solo a livello epatico e muscolare<sup>1</sup>. L'emivita della 25OHD è più breve di quella della vitamina D, tale da soddisfare il fabbisogno per non più di 12-18 giorni<sup>1,4</sup>. La 25OHD ha una bassa affinità per il recettore specifico della vitamina D, e pertanto necessita di essere trasformata in calcitriolo o 1,25-diidrossi-vitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D], per diventare metabolicamente attiva<sup>1,4</sup>.

La conversione in 1,25(OH)<sub>2</sub>D per opera della 1- $\alpha$ -idrossilasi avviene prevalentemente a livello renale, ma può essere attuata anche in altri tessuti<sup>1</sup>. La quota più rilevante di 1,25(OH)<sub>2</sub>D, e quella più attinente il controllo del metabolismo minerale, si realizza nei tubuli prossimali renali. La produzione della 1,25(OH)<sub>2</sub>D per opera della 1- $\alpha$ -idrossilasi richiede la presenza di ormone paratiroideo (PTH) ed è in parte modulata dai livelli sierici del calcio e del fosforo<sup>1</sup>. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D non viene depositata a livello tissutale ed ha emivita brevissima<sup>1,4</sup>.

L'insufficienza renale riduce progressivamente la produzione di 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>1</sup>. Tuttavia, un deterioramento significativo dell'attività

1- $\alpha$ -idrossilasica, tale da non essere più in grado di assicurare livelli ormonali normali, è rilevabile solo in presenza di una notevole compromissione della funzione renale (in genere stadio 4-5/5D)<sup>1,10</sup>. Si deve tuttavia sottolineare come, anche in condizioni di severa compromissione della attività della 1- $\alpha$ -idrossilasi renale, i livelli di 25OHD debbano essere mantenuti nel range di normalità per garantire un adeguato substrato alle 1- $\alpha$ -idrossilasi extra-renali<sup>1,10</sup>.

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D (metabolita attivo), legandosi a uno specifico recettore (VDR, presente sia nel nucleo sia nella membrana cellulare), produce l'effetto finale della vitamina D a livello cellulare<sup>1</sup>. Tale effetto si esplica sia attraverso la stimolazione della trascrizione di geni (meccanismo genomico) sia attraverso la formazione di secondi messaggeri cellulari o la fosforilazione di alcune proteine (meccanismo non genomico)<sup>1</sup>. I recettori per la vitamina D sono ubiquitari nell'organismo.

### COLECALCIFEROLO, ERGOCALCIFEROLO E I METABOLITI DELLA VITAMINA D

Oltre alle due forme naturali di vitamina D, la vitamina D3 (colecalfiferolo) e la vitamina D2 (ergocalciferolo), numerosi farmaci/metaboliti con attività vitaminica D si sono resi disponibili nella pratica clinica quotidiana<sup>1,4</sup>. Alcuni di essi, quali il calcifediolo, sono stati sintetizzati e utilizzati clinicamente già nel secolo scorso. Altri sono stati invece sintetizzati e impiegati prevalentemente in ambito nefrologico (per esempio paracalcitolo)<sup>4</sup>. Una trattazione comprensiva di tutti i metaboliti della vitamina D, e in particolare di quelli a principale uso nefrologico, è al di fuori degli obiettivi della nostra revisione, che pertanto si concentrerà sui metaboliti

di più comune utilizzo nella pratica clinica quotidiana, descrivendone le caratteristiche generali (Tab. II) e riassumendone brevemente i dati clinici derivanti da RCT.

### Colecalciferolo

Il colecalfiferolo (vitamina D3) è il naturale composto della vitamina D, di origine animale/umana. Il colecalfiferolo (vitamina D3) è un pro-ormone, precursore delle due forme idrossilate [25OHD e 1,25(OH)<sub>2</sub>D] della vitamina D e pertanto ha bisogno di essere sottoposto a due processi naturali di idrossilazione per trasformarsi nella sua forma attiva metabolicamente<sup>1,4</sup>.

Il colecalfiferolo è normalmente immagazzinato nel tessuto adiposo, dove crea dei depositi da cui è rilasciato lentamente<sup>1</sup>. Proprio per questo motivo ha un'emivita ematica piuttosto breve (T1/2 stimato di 19-25 ore), mentre la sua emivita funzionale (parecchie settimane) è decisamente più lunga (correlata al lento rilascio)<sup>4</sup>. L'elevata emivita funzionale (lento rilascio da parte del tessuto adiposo) rende il colecalfiferolo un prodotto estremamente flessibile e adattabile nella pratica clinica, permettendone regimi di somministrazione intermittente<sup>1,2</sup>.

Il colecalfiferolo è presente in commercio in formulazioni per uso orale e intramuscolare. Ad eccezione di condizioni cliniche particolari (sindromi da malassorbimento), la via di somministrazione orale è preferibile, poiché superiore in termini di efficacia nell'incrementare la 25OHD sierica rispetto alla formulazione intramuscolare<sup>11,12</sup>.

Negli studi clinici, il colecalfiferolo è stato impiegato con dosaggi e regimi di somministrazione piuttosto variabili, che spaziano da dosi di 400-4.000 UI/die a dosi di 25.000-50.000 UI al mese<sup>4,6,13-18</sup>. La Figura 1 descrive l'effetto, in termini di incremento medio della 25OHD sierica (ng/ml) a 3 mesi, di differenti dosi e regimi terapeutici di trattamento con colecalfiferolo. Le dosi più basse (ad es. 400-600 UI/die) si sono dimostrate inefficaci nel raggiungimento di endpoint clinici (ad es. riduzione del rischio di fratture)<sup>15</sup>. Alcuni RCT hanno anche esplorato l'efficacia di mega-dosi (boli) di colecalfiferolo, con risultati contrastanti sul piano di outcome clinici, quali le cadute e fratture<sup>1,2,6</sup>. Pertanto, è raccomandabile non superare la dose bolo di 100.000 UI e distribuire eventuali dosi terapeutiche più elevate (finalizzate al raggiungimento del valore sierico ottimale, > 30 ng/ml) nell'arco di alcune settimane<sup>1,2</sup>. Recentemente la

#### TABELLA I.

Interpretazione dei livelli ematici di 25OHD (da Adami et al., 2011, mod.; Rossini et al., 2016, mod.)<sup>1,2</sup>.

DEFINIZIONE	Unità di misura della 25OHD	
	nmol/l	ng/ml
Deficienza severa	< 25	< 10
Deficienza	25-50	10-20
Insufficienza	50-75	20-30
Range ottimale	75-125	30-50
Eccesso	> 250	> 100
Intossicazione	> 375	> 150

SIOMMMS ha proposto una strategia di prevenzione/trattamento della carenza di vitamina D con colecalciferolo (Tab. III), basata sullo stato vitaminico D basale (25OHD) <sup>2</sup>. Le dosi di colecalciferolo riportate nella Tabella III, devono considerarsi standard ma suscettibili di variazioni in relazione, per esempio, alla presenza di fattori di rischio che potrebbero ridurre l'efficacia del colecalciferolo nell'incrementare il valore sierico della 25OHD (per esempio obesità) <sup>16</sup>. Nell'ambito dei metaboliti della vitamina D, il colecalciferolo è stato di gran lunga il più investigato in termini clinici, sia in studi

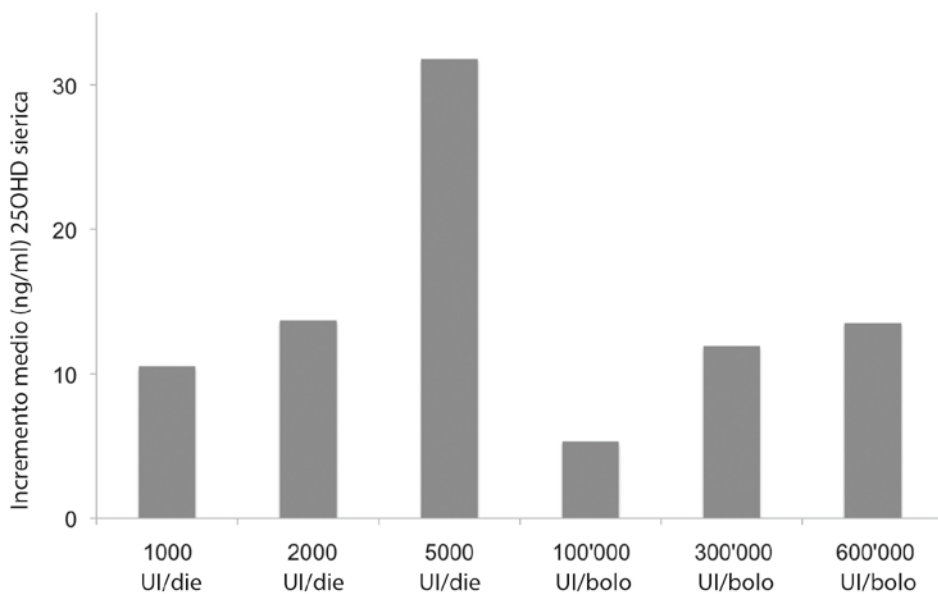
di prevenzione e trattamento della ipovitaminosi D, sia in RCT finalizzati a valutarne l'efficacia su endpoint scheletrici (cadute e fratture) ed extra-scheletrici (per esempio polmoniti, neoplasie), correlati alla carenza di vitamina D <sup>1-3,6</sup>. Una trattazione sistematica di RCT del colecalciferolo esula dagli obiettivi della nostra revisione, che pertanto si limiterà a evidenziare i rilievi di maggiore rilevanza sul piano osteometabolico. Numerosi RCT hanno valutato l'efficacia del colecalciferolo nel normalizzare e mantenere il livello sierico di 25OHD ottimale (> 30 ng/ml) <sup>1,2,11-18</sup>. Questi studi hanno

dimostrato che quando utilizzato a dosaggi e regimi terapeutici appropriati, il colecalciferolo era in grado di normalizzare efficacemente e mantenere nel range la 25OHD (30-50 ng/ml) <sup>1,2,13,14,16-18</sup>. La definizione del dosaggio appropriato deve tener conto sia del valore sierico basale della 25OHD, sia di alcuni fattori clinici che possono influenzare la risposta al trattamento (ad es. indice di massa corporea, età e patologie o terapie farmacologiche) <sup>1,2,16</sup>. Le strategie di prevenzione/trattamento descritte nella Tabella III riassumono parte delle evidenze derivate da questi RCT <sup>2</sup>.

**TABELLA II.**

Emivita e dosi comunemente utilizzate nella pratica clinica della vitamina D e dei suoi metaboliti (da Mazzaferro et al., 2014, mod.) <sup>4</sup>.

	COLECALCIFEROLO	ERGOCALCIFEROLO	CALCIFEDIOLO	ALFACALCIDIOLO	CALCITRIOLO
Emivita	Ematica: 19-25 ore Funzionale: molte settimane	Ematica: 48 ore Funzionale: 2 mesi o meno	10-22 giorni	12 ore	5-8 ore
Range dose (più comunemente investigate negli studi clinici)	400-4.000 UI/die 5.000-10.000 UI/settimane 25.000-50.000 UI/mese	800-2.000 UI/die 50.000 UI/settimane	5-20 µg/die	0,5-5 µg/die	0,25-1 µg/die



**FIGURA 1.**

Incremento medio del valore assoluto della 25OHD sierica (ng/ml) a 3 mesi, con differenti dosi e regimi terapeutici di colecalciferolo (1.000 UI/die, 2.000 UI/die, 5.000 UI/die, 100.000 UI in bolo, 300.000 UI in bolo, 600.000 UI in bolo). Per le indicazioni cliniche si rimanda al testo (da Rossini et al., 2012, mod.; Diamond et al., 2013, mod.; Giusti et al., 2010, mod.) <sup>13,14,16</sup>.

Singolarmente il colecalciferolo raccoglie il più alto numero di RCT volti a valutarne l'efficacia sulla riduzione del rischio di frattura <sup>6</sup>. Gli RCT e le loro meta-analisi hanno mostrato come il colecalciferolo somministrato in dosi e regimi terapeutici appropriati, associato a una adeguata integrazione alimentare (solo calcio dietetico) o farmacologica (supplementi) di calcio, in popolazioni a rischio (ad es. soggetti anziani, adulti con valori ridotti di 25OHD), sia in grado di produrre una riduzione significativa del rischio di frattura di femore e di frattura non-vertebrale <sup>1,2,5,6</sup>. La riduzione del rischio di frattura sarebbe in parte mediata anche da una riduzione significativa del rischio di caduta. Sebbene i risultati di RCT non siano del tutto omogenei, basandosi sui report di più elevata qualità scientifica, si può stimare una riduzione del rischio di frattura di femore in soggetti trattati con colecalciferolo compresa tra il 16 e il 30% e una riduzione del rischio di frattura non-vertebrale di circa il 14% <sup>5,6</sup>. Va rilevato come tali risultati siano stati raggiunti quando il colecalciferolo era somministrato a popolazioni di pazienti appropriati (ovvero con carenza di vitamina D) e soprattutto in dosi appropriate (comprese tra 800 UI e

**TABELLA III.**

Stima della dose terapeutica (da distribuire in alcune settimane) e della dose di mantenimento di colecalciferolo sulla base del valore basale di 25OHD (da Rossini et al., 2016, mod.)<sup>2</sup>.

VALORE BASALE DI 25OHD	DOSE TERAPEUTICA CUMULATIVA (UI)	DOSE GIORNALIERA DI MANTENIMENTO (UI)
< 10 ng/ml (25 nmol/l)	600.000	2.000
10-20 ng/ml (25-50 nmol/l)	400.000	1.000
20-30 ng/ml (50-75 nmol/l)	100.000	800

2.000 UI/die)<sup>5,6,15</sup>. Negli studi clinici, anche l'impiego di boli inferiori a 100.000 UI è risultato sicuro e privo di effetti collaterali, inclusi ipercalcemia e ipercalcemia<sup>1,2,4,6</sup>.

Per un corretto inquadramento dell'impiego del colecalciferolo nella pratica clinica è infine opportuno enfatizzare alcuni aspetti di indubbio rilievo<sup>1,2,5,6,15</sup>:

- il colecalciferolo ha dimostrato di essere efficace nel ridurre il rischio di fratture non-vertebrali e di femore quando era impiegato a dosi tali da determinare il raggiungimento di un appropriato livello di 25OHD (> 30 ng/ml);
- nei pazienti osteoporotici a rischio di frattura il solo trattamento con colecalciferolo non è sufficiente per produrre una significativa riduzione del rischio di frattura, ma necessita di essere associato a una terapia farmacologica anti-frattura, quale un anti-riassorbitivo o un osteo-anabolico;
- in tutti i Pivotal-RCT di fase III, il farmaco attivo (bisfosfonato, denosumab, teriparatide) ha dimostrato di essere efficace nel ridurre il rischio di fratture osteoporotiche in associazione con colecalciferolo;
- una deficienza di vitamina D (definita come mancata assunzione di colecalciferolo o ridotta 25OHD sierica) è probabilmente la principale causa della mancata risposta clinica alla terapia farmacologica per l'osteoporosi (particolarmente nel caso degli anti-riassorbitivi).

**Ergocalciferolo**

L'ergocalciferolo è la vitamina D<sub>2</sub> naturale di origine vegetale. L'ergocalciferolo è un pro-ormone che necessita di una doppia idrossilazione per essere trasformato nella forma attiva [1,25(OH)<sub>2</sub>D]<sup>1</sup>.

Si stima che il T<sub>1/2</sub> dell'ergocalciferolo circolante sia di circa 48 ore, mentre l'emivita funzionale possa essere di due mesi<sup>4</sup>. L'ergocalciferolo è presente in commercio in formulazioni per uso orale e intramuscolare. Per anni si è ritenuto che ergocalciferolo e colecalciferolo avessero un'efficacia simile

e fossero pertanto intercambiabili<sup>4</sup>. Recentemente, alcuni studi hanno invece dimostrato come l'ergocalciferolo sia meno efficace nell'incrementare il valore sierico della 25OHD rispetto al colecalciferolo, con un rapporto stimato di 3 a 1 (ergo- vs colecalciferolo)<sup>4,11,12</sup>.

Pochi RCT sono stati condotti per valutare l'efficacia anti-fratturativa dell'ergocalciferolo sia nella popolazione generale sia in popolazioni a rischio, quali gli anziani istituzionalizzati. Complessivamente, sulla base dei risultati di questi RCT si può affermare che l'ergocalciferolo, alle dosi sperimentate, si sia dimostrato sostanzialmente inefficace nel ridurre il rischio di frattura vertebrale, non-vertebrale e femorale<sup>4,6,15</sup>.

In relazione a quanto appena descritto appare pertanto poco giustificato l'utilizzo dell'ergocalciferolo nella pratica clinica quotidiana.

**Calcifediolo**

Il calcifediolo (25OHD) è il metabolita epatico della vitamina D. Rispetto al calcitriolo (metabolita biologicamente attivo) il calcifediolo ha una maggiore affinità per la VDBP, ma una minore affinità per il VDR<sup>4</sup>. Pertanto, il calcifediolo necessita di essere idrossilato nella forma attiva (calcitriolo) per essere biologicamente efficace.

Il calcifediolo è parzialmente idrofilo e si deposita solo a livello epatico e muscolare<sup>1</sup>. Il calcifediolo non è pertanto in grado di determinare una replezione dei depositi di vitamina D (a differenza del colecalciferolo). L'emivita della 25OHD è più breve di quella della vitamina D<sub>3</sub> ed è stimata essere di circa 10-22 giorni<sup>4</sup>. La più breve emivita (rispetto a quella del colecalciferolo, stimata di molte settimane), rende il calcifediolo un prodotto sicuramente meno flessibile e adattabile nella pratica clinica. La sua somministrazione/assunzione deve, infatti, seguire regimi terapeutici più rigidi, in quanto, la minore emivita riduce i margini tra una somministrazione e la successiva. Si stima, infat-

ti, che una singola dose sia in grado di soddisfare il fabbisogno dell'organismo per non più di 12-18 giorni (in funzione della entità della dose)<sup>1,4</sup>. Pertanto, sebbene siano stati ipotizzati anche regimi di somministrazione mensili (alte dosi), sono usualmente impiegati protocolli di trattamento giornaliero o settimanale<sup>4,6-9,19,20</sup>. In questo contesto, una prolungata ridotta aderenza al trattamento può esporre maggiormente il paziente al rischio di ipovitaminosi D o alla minore risposta della 25OHD sierica.

Studi recenti di farmacocinetica hanno mostrato come il calcifediolo produca un più rapido incremento della 25OHD sierica rispetto al colecalciferolo, in soggetti con carenza di vitamina D<sup>7-9,19,20</sup>. In questi studi il calcifediolo era usualmente utilizzato alla dose di 20 µg/die<sup>19,20</sup>. Sebbene siano state impiegate anche dosi maggiori, nella pratica clinica quotidiana il calcifediolo è usualmente prescritto a dosi comprese tra 5 e 20 µg/die<sup>4,6-9,19,20</sup>. Questo suggerisce come negli studi di farmacocinetica citati il calcifediolo sia stato utilizzato a dosi medio-alte, mentre il colecalciferolo era stato impiegato a dosi relativamente basse (800 UI/die, che come già descritto è la dose minima efficace nei RCT sulla riduzione del rischio di frattura)<sup>5-9,15,20</sup>. Questa criticità ovviamente complica l'interpretazione dei risultati degli studi di farmacocinetica del calcifediolo (vs colecalciferolo) e ne riduce il significato sul piano clinico.

Rispetto alla rilevante numerosità di RCT condotti con colecalciferolo per valutarne l'efficacia nel ridurre il rischio di frattura, decisamente minore è il numero di RCT con calcifediolo<sup>4,6</sup>. Una recente meta-analisi della Cochrane che ha revisionato RCT di intervento terapeutico (riduzione del rischio di frattura) condotti con la vitamina D e i suoi metaboliti ha identificato solo due studi con calcifediolo, ritenuti eleggibili sulla base della qualità del disegno sperimentale<sup>6</sup>. Va rilevato come in entrambi gli studi il rischio di "bias" non fosse valutabile<sup>6</sup>. Sulla base dei

risultati di questi due studi si può affermare che non vi siano, al momento, sufficienti evidenze scientifiche per supportare l'efficacia anti-fratturativa del calcifediolo<sup>6,21</sup>. Nel più recente RCT pubblicato da Peacock et al., ad esempio, l'incidenza di nuove fratture vertebrali e non-vertebrali risultava simile nei soggetti trattati per quattro anni con calcio (750 mg/die), calcifediolo (15 µg/die) o placebo<sup>21</sup>.

Complessivamente, volendo riassumere le evidenze disponibili, si può affermare che il calcifediolo presenti clinicamente un unico vantaggio rispetto al colecalciferolo, ovvero una maggiore rapidità nel incrementare il valore della 25OHD sierica. In che termini, questa differente farmacocinetica possa determinare maggiori benefici sul piano clinico (ad es. riduzione del rischio di frattura) non è tuttavia stato chiaramente definito, anche in considerazione della mancanza di dati clinici da RCT che ne abbiano effettivamente dimostrato un'efficacia su endpoint primari. Infine, come anche recentemente enfatizzato in una revisione della letteratura, si deve tenere in considerazione, con le dosi più elevate di calcifediolo, il potenziale rischio di tossicità (Tab. I)<sup>4</sup>, sebbene gli studi di farmacocinetica (20 µg/die) non abbiano evidenziato eventi avversi di rilievo<sup>20</sup>.

Appare quindi appropriato, come indicato nelle linee guida, non considerare il calcifediolo un farmaco di prima scelta nella prevenzione/trattamento della ipovitaminosi D, o nella prevenzione delle fratture da fragilità nei pazienti osteoporotici in associazione con un anti-riassorbitivo o un osteo-anabolico<sup>1,2</sup>. È necessario invece sottolineare come il calcifediolo rappresenti il metabolita della vitamina D di scelta nel trattamento dei pazienti con malattia epatica cronica e riduzione severa della funzione epatica.

### Calcitriolo

Il calcitriolo [1,25(OH)<sub>2</sub>D] è il metabolita attivo della vitamina D e il naturale ligando del VDR. Ha un'emivita breve, stimata di circa 5-8 ore<sup>4</sup>. Per questo motivo deve essere somministrato giornalmente (in alcuni studi è stato impiegato anche con regimi intermittenti) e talvolta in sottodosi distribuite nelle 24 ore<sup>4,6,20</sup>. Usualmente le dosi impiegate variano da 0,25 a 1 µg/die<sup>4,6</sup>.

Fin dai tempi della sua scoperta (negli anni Settanta), il calcitriolo è stato impiegato con successo per il trattamento dell'ipoparatiroidismo secondario in pazienti affetti da insufficienza renale cronica o per la prevenzione

della ipocalcemia nei pazienti affetti da ipoparatiroidismo<sup>4,20</sup>.

Più recentemente, il calcitriolo è stato impiegato e studiato in RCT volti a valutarne l'efficacia nel ridurre il rischio di frattura<sup>6,20</sup>. In alcuni (ma non tutti) di questi RCT il calcitriolo ha dimostrato di ridurre il rischio di frattura<sup>4,6,20</sup>. Tuttavia, gli stessi RCT hanno anche riportato una più elevata e significativa incidenza di eventi avversi quali l'ipercalcemia, l'ipercalciuria e la nefrolitiasi nei soggetti trattati con il calcitriolo<sup>4,6,20</sup>.

In ragione della minore sicurezza e maneggevolezza clinica del calcitriolo, è opinione condivisa dalla comunità scientifica internazionale che il suo utilizzo debba essere ristretto ai pazienti affetti da insufficienza renale cronica o ai pazienti affetti da ipoparatiroidismo<sup>2,4,20</sup>.

Nel contesto del trattamento dei pazienti affetti da insufficienza renale cronica è opportuno sottolineare ancora due aspetti relativi all'uso del calcitriolo<sup>4,10</sup>:

- numerosi Autori e *Opinion Leader* suggeriscono la contemporanea somministrazione del colecalciferolo nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica in trattamento con calcitriolo, in relazione all'attività delle 1-α-idrossilasi extra-renali, che non è legata a meccanismi di feedback e non è compromessa dalla ridotta funzione renale;
- recentemente è stato suggerito di restringere l'uso del calcitriolo ai soli pazienti affetti da insufficienza renale cronica con basso profilo di rischio cardiovascolare.

### Alfacalcidolo

L'alfacalcidolo o 1-α-idrossi-vitamina D è un pro-farmaco che richiede di essere sottoposto alla 25-idrossilazione a livello epatico per diventare metabolicamente attivo [1,25(OH)<sub>2</sub>D]. L'alfacalcidolo è stato inizialmente sintetizzato nei primi anni '70 e clinicamente utilizzato dal 1973, con lo scopo di somministrare un pro-ormone che fosse in grado di bypassare la 1-α-idrossilazione renale, e pertanto utilizzabile anche in presenza di ridotta funzione renale<sup>4,20</sup>. L'alfacalcidolo rappresenta quindi un'alternativa al calcitriolo.

Per un certo numero di anni, l'uso nella pratica clinica dell'alfacalcidolo è stato fortemente sostenuto. Si riteneva, infatti, che, poiché l'alfacalcidolo necessita di essere attivato (25-idrossilazione), la sua farmacocinetica fosse più favorevole rispetto al calcitriolo, avendo una maggiore durata di

azione (per la maggiore emivita) e esponendo a minori rischi di ipercalcemia<sup>4,20</sup>. Tale vantaggio teorico tuttavia non si realizza nella pratica clinica.

L'alfacalcidolo ha un'emivita lievemente maggiore del calcitriolo, stimata di circa 12 ore (tempo necessario per la totale conversione metabolica)<sup>4</sup>. Per questo motivo anche l'alfacalcidolo deve essere somministrato giornalmente. È stato stimato che una dose giornaliera di 1 µg di alfacalcidolo è bio-equivalente a 0,5 µg di calcitriolo<sup>20</sup>. Usualmente le dosi impiegate variano da 1 a 5 µg/die<sup>4,6</sup>.

Come nel caso del calcitriolo, l'alfacalcidolo ha trovato prevalente indicazione di utilizzo nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica<sup>4,20</sup>.

In alcuni RCT (e meta-analisi) l'alfacalcidolo ha mostrato di ridurre in maniera significativa l'incidenza di nuove fratture<sup>4,6,20</sup>. Analogamente al calcitriolo, tuttavia, anche il trattamento cronico con alfacalcidolo può esporre a un incremento del rischio di eventi avversi collegati al suo effetto ipercalcemizzante.

Pertanto, in ambito clinico, l'uso dell'alfacalcidolo va inteso con le stesse indicazioni e limitazioni del calcitriolo<sup>4</sup>.

### CONCLUSIONI

Nella pratica clinica quotidiana il colecalciferolo deve essere considerato la terapia di prima scelta nella prevenzione e nel trattamento della carenza di vitamina D e nella prevenzione primaria e secondaria delle fratture da fragilità nei soggetti osteoporotici in associazione con un farmaco anti-riassorbitivo o osteo-anabolico.

L'uso degli altri metaboliti della vitamina D, e in particolare del calcifediolo, dell'alfacalcidolo e del calcitriolo deve essere limitato a situazioni particolari, quali per esempio condizioni di insufficienza renale cronica o ipoparatiroidismo (alfacalcidolo e calcitriolo), sindromi da malassorbimento, obesità di grado severo o insufficienza epatica (calcifediolo). Queste limitazioni nell'uso dei metaboliti della vitamina D derivano prevalentemente dalle limitate evidenze di efficacia nella riduzione del rischio di frattura, dalla mancanza di appropriati studi "testa a testa" vs colecalciferolo e dal potenziale rischio di eventi avversi correlati all'effetto ipercalcemizzante (prevalentemente per i metaboliti 1-α-idrossilati).

## Bibliografia

- <sup>1</sup> 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;63:129-47.
- <sup>2</sup> Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. *Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis*. *Reumatismo*. 2016;68:1-39.
- <sup>3</sup> Autier P, Boniol M, Pizot C, et al. *Vitamin D status and ill health: a systematic review*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:76-89.
- <sup>4</sup> Mazzaferro S, Goldsmith D, Larsson TE, et al. *Vitamin D metabolites and/or analogs: which D for which patient?* *Curr Vasc Pharmacol* 2014;12:339-49.
- <sup>5</sup> Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. *A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention*. *N Engl J Med* 2012;367:40-9.
- <sup>6</sup> Avenell A, Mak JC, O'Connell D. *Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men*. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD000227.
- <sup>7</sup> Meyer O, Dawson-Hughes B, Sidelnikov E, et al. *Calcifediol versus vitamin D3 effects on gait speed and trunk sway in young postmenopausal women: a double-blind randomized controlled trial*. *Osteoporos Int* 2015;26:373-81.
- <sup>8</sup> Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, et al. *Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol*. *Bone* 2014;59:14-9.
- <sup>9</sup> Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. *Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial*. *JAMA Intern Med* 2016;176:175-83.
- <sup>10</sup> Giusti A, Fusaro M. *The treatment of the patient presenting with chronic kidney disease (CKD) and fragility fractures*. *G Ital Nefrol* 2017;34(Nov-Dec). pii: 2017-vol6.
- <sup>11</sup> Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, et al. *Short and long-term variations in serum calciotropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly*. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3015-20.
- <sup>12</sup> Cipriani C, Romagnoli E, Pepe J, et al. *Long-term bioavailability after a single oral or intramuscular administration of 600,000 IU of ergocalciferol or cholecalciferol: implications for treatment and prophylaxis*. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2709-15.
- <sup>13</sup> Rossini M, Adami S, Viapiana O, et al. *Dose-dependent short-term effects of single high doses of oral vitamin D(3) on bone turnover markers*. *Calcif Tissue Int* 2012;91:365-9.
- <sup>14</sup> Diamond T, Wong YK, Golombick T. *Effect of oral cholecalciferol 2,000 versus 5,000 IU on serum vitamin D, PTH, bone and muscle strength in patients with vitamin D deficiency*. *Osteoporos Int* 2013;24:1101-5.
- <sup>15</sup> Bischoff-Ferrari HA. *How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis*. *Osteoporos Int* 2007;18:401-7.
- <sup>16</sup> Giusti A, Barone A, Pioli G, et al. *Heterogeneity in serum 25-hydroxy-vitamin D response to cholecalciferol in elderly women with secondary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency*. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1489-95.
- <sup>17</sup> Gallagher JC, Sai A, Templin T 2<sup>nd</sup>, et al. *Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial*. *Ann Intern Med* 2012;156:425-37.
- <sup>18</sup> Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM, et al. *High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly*. *Osteoporos Int* 2009;20:1407-15.
- <sup>19</sup> Guo J, Lovegrove JA, Givens DJ. *25(OH) D3-enriched or fortified foods are more efficient at tackling inadequate vitamin D status than vitamin D3*. *Proc Nutr Soc* 2017;27:1-10.
- <sup>20</sup> Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, et al. *The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF)*. *Endocrine* 2015;50:12-26.
- <sup>21</sup> 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;85:3011-9.