

Colecalciferolo o calcifediolo? Una questione di narrazione!

VITAMIN D

UpDates

2023;6(3):90-96

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2023-6>

Andrea Giusti¹, Dario Camellino², Giuseppina Tramontano¹, Giulia Botticella²,
Veronica Tomatis,² Gerolamo Bianchi^{1,2}

¹ SSD Malattie Reumatologiche e del Metabolismo Osseo, Dipartimento delle Specialità Mediche, ASL3, Genova; ² S.C. Reumatologia, Dipartimento delle Specialità Mediche, ASL3, Genova

Riassunto

Nell'ultimo decennio, le strategie di prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D hanno fatto significativi passi avanti grazie ai trial clinici e agli studi di farmaco-cinetica, che hanno anche permesso di definire le proprietà farmacologiche del colecalciferolo e del calcifediolo.

Sebbene il colecalciferolo e il calcifediolo siano spesso considerati e impiegati in modo paritetico nella pratica clinica, esistono numerose e significative differenze, tra loro, sia sul piano farmacologico sia sul piano clinico, di cui è necessario tenere conto nella scelta della strategia più appropriata per il trattamento/prevenzione della carenza di vitamina D, e per la prevenzione delle fratture da fragilità.

In particolare, recentemente, è stato proposto l'uso del calcifediolo quale farmaco di prima scelta, alternativo al colecalciferolo, nel trattamento della carenza di vitamina D, in virtù della sua maggiore potenza e rapidità nel normalizzare la concentrazione della 25-idrossi-vitamina D sierica. Tuttavia, l'approfondita valutazione delle evidenze disponibili, e in particolare degli studi clinici randomizzati e controllati, conferma il primato del colecalciferolo 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. Sulla base delle attuali evidenze, pertanto, l'uso del calcifediolo dovrebbe essere limitato a situazioni particolari, quali per esempio sindromi da malassorbimento, obesità di grado severo o insufficienza epatica.

INTRODUZIONE

Gli studi epidemiologici descrivono un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D nella popolazione generale adulta e anziana non appropriatamente integrata con supplementi di vitamina D, particolarmente in sottopopolazioni a rischio, quali soggetti fragili o affetti da malattie croniche, pazienti affetti da sindrome da malassorbimento e soggetti istituzionalizzati¹⁻³.

La vitamina D, e in particolare la sua carenza, gioca un ruolo significativo nella patogenesi delle fratture da fragilità, delle cadute e di numerose condizioni cliniche "extra-scheletriche" acute e croniche (ad es. malattie infettive e COVID-19, malattie reumatologiche, neoplasie, diabete e malattie cardiovascolari)¹⁻⁷. In questo contesto clinico-epidemiologico, come atteso, si è aperto un crescente dibattito

internazionale sulle strategie terapeutiche più appropriate per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D.⁷⁻¹² In particolare, recentemente, il dibattito si è concentrato su un quesito preciso, ovvero se sia più appropriato usare il calcifediolo al posto del colecalciferolo, tradizionalmente impiegato, nel trattamento dell'ipovitaminosi D⁹⁻¹². Numerosi studi randomizzati e controllati (RCTs), e studi di farmaco-cinetica hanno tentato di rispondere a questa domanda, permettendo di ampliare le conoscenze sugli effetti farmacologici e clinici di queste due molecole. Sebbene i risultati degli studi più recenti abbiano permesso di generare evidenze significative e di impatto clinico, i numerosi limiti dei lavori pubblicati, quali ad esempio la scelta di outcome surrogati e l'estrema eterogeneità dei dosaggi impiegati, hanno determinato

Corrispondenza

Andrea Giusti

andreaigiusti6613@gmail.com

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Giusti A, Camellino D, Tramontano G, et al. Colecalciferolo o calcifediolo? Una questione di narrazione! *Vitamin D – Updates* 2023;6(3):90-96. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2023-6>

© 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>

una significativa confusione sull'argomento, determinando una narrazione non sempre appropriata.

Obiettivo della nostra revisione narrativa è quello di riassumere alcune delle caratteristiche farmacologiche e non del colecalciferolo e calcifediolo, riconducendo la narrazione sul piano clinico per definirne il ruolo nella pratica clinica quotidiana.

PRODUZIONE E METABOLISMO DELLA VITAMINA D

Un'approfondita conoscenza della fisiologia e del metabolismo della vitamina D rappresenta il fondamento essenziale e la "condicio sine qua non" per dirimere il quesito di questa revisione, ovvero se sia più appropriato utilizzare il colecalciferolo o il calcifediolo nella pratica clinica.

Con il termine vitamina D normalmente si fa liberamente riferimento sia alla vitamina D₃ (colecalciferolo) di produzione animale e umana, sia alla vitamina D₂ (ergocalciferolo) di produzione vegetale^{1,10-12}.

La fonte principale di vitamina D per l'organismo dovrebbe essere 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 D₃), per il fabbisogno dell'organismo, mentre quantità minori (circa 20%) di vitamina D₃ e vitamina D₂ possono essere assunte attraverso la dieta¹.

La produzione cutanea di colecalciferolo è fortemente influenzata dalle stagioni, dalla latitudine, dalle caratteristiche della cute esposta al sole, dall'uso di creme solari e dall'età.¹ Una quota minore di vitamina D₃ può essere assunta attraverso l'alimentazione e in particolare attraverso i grassi animali, mentre è assolutamente trascurabile la quota di vitamina D₂ presente nei grassi vegetali¹. In alcuni paesi, la libera fortificazione degli alimenti con colecalciferolo ha permesso di incrementare la quota di vitamina D assunta con la dieta, sebbene questa strategia non sempre sia in grado di ottimizzarne l'assunzione¹.

La vitamina D è fortemente liposolubile e questa liposolubilità ne influenza significativamente le caratteristiche farmacologiche. Il suo assorbimento a livello gastrointestinale richiede la presenza di acidi biliari e avviene attraverso il sistema linfatico¹⁻¹². Una volta entrata nel circolo ematico, la vitamina D

viene immagazzinata nel tessuto adiposo, che ne rilascia piccole quantità. Questo è anche uno dei motivi per cui i soggetti obesi siano a maggiore rischio di deficienza, a seguito della "diluizione" in una massa adiposa maggiore^{1,11-14}. L'elevata liposolubilità della vitamina D, infine, ne determina anche una prolungata emivita funzionale, stimata essere di circa 2 mesi¹². La vitamina D rimane poco tempo nel circolo ematico e le sue concentrazioni ematiche sono pertanto molto ridotte (1-2 ng/ml)¹.

Per diventare metabolicamente attiva la vitamina D deve essere sottoposta a due processi enzimatici di idrossilazione, che avvengono prevalentemente a livello epatico e renale^{1,12}. Nel corso del transito epatico, la vitamina D viene convertita in 25-idrossi-vitamina D [25(OH)D] a opera dell'enzima 25-idrossilasi. Il processo di trasformazione della vitamina D in 25(OH)D 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-correlata¹.

La 25(OH)D, 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 soggetto¹. Il dosaggio della 25(OH)D 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 al momento esclusivamente sull'interpretazione dei livelli sierici di 25(OH)D (Tab. I).

La 25(OH)D (o calcifediolo) è un metaboli-

ta parzialmente idrofilo e si deposita solo a livello epatico e muscolare.¹ L'emivita della 25(OH)D è più breve di quella della vitamina D, tale da soddisfare il fabbisogno per non più di 12-18 giorni^{1,8}. La 25(OH)D ha una bassa affinità per il recettore specifico della vitamina D (*Vitamin D Receptor*, VDR) e pertanto necessita di essere trasformata in calcitriolo o 1,25-diidrossi-vitamina D [1,25(OH)₂D], per diventare metabolicamente attiva^{1,8}. È stato stimato che il calcifediolo, ovvero la 25(OH)D, possiede un'affinità per il VDR circa 50 volte inferiore rispetto al calcitriolo o 1,25(OH)₂D¹⁵. Nonostante la minore affinità per il VDR, studi sperimentali recenti hanno dimostrato come il calcifediolo possa produrre attraverso il legame con i recettori nucleari e/o di membrana, effetti cellulari genomici (stimolazione della trascrizione di geni) e non-genomici (formazione di secondi messaggeri cellulari, fosforilazione di alcune proteine)¹⁵.

La conversione in 1,25(OH)₂D per opera della 1- α -idrossilasi, avviene prevalentemente a livello renale, ma può essere attuata anche in altri tessuti¹. La quota più rilevante di 1,25(OH)₂D, e quella più attinente al controllo del metabolismo minerale, è prodotta nei tubuli prossimali renali. La produzione della 1,25(OH)₂D per opera della 1- α -idrossilasi richiede la presenza di ormone paratiroideo (PTH) ed è modulata dai livelli sierici del calcio, del fosforo e del FGF23.^{1,12} La 1,25(OH)₂D non viene depositato a livello tissutale e ha emivita brevissima^{1,8}.

L'insufficienza renale riduce progressivamente la produzione di 1,25(OH)₂D¹. Tuttavia, un deterioramento significativo dell'attività della 1- α -idrossilasi, tale da

TABELLA I.

Interpretazione dei livelli sierici di 25(OH)D (da Adami et al., 2011 e Rossini et al., 2016, mod.)^{1,2}.

Definizione	Unità di misura della 25(OH)D	
	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

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)^{1,16}. Si deve tuttavia sottolineare come, anche in condizioni di severa compromissione dell'attività della 1- α -idrossilasi renale, i livelli di 25(OH)D debbano essere mantenuti nel range di normalità per garantire un adeguato substrato alle 1- α -idrossilasi extra-renali^{1,16}.

La 1,25(OH)₂D (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 cellulare¹. 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)¹. I recettori per la vitamina D sono ubiquitari nell'organismo.

COLECALCIFEROLO, CALCIFEDILOLO E L'ANNOSA QUESTIONE DELLA NORMALIZZAZIONE DELLA CONCENTRAZIONE DELLA 25(OH)D

Oltre alle due forme naturali di vitamina D, la vitamina D₃ (colecalfiferolo) e la vitamina D₂ (ergocalciferolo, in disuso), numerosi farmaci/metaboliti con attività vitaminica D si sono resi disponibili nella pratica clinica quotidiana^{1,2,8}. Alcuni di essi sono stati sintetizzati e impiegati prevalentemente in ambiti specifici, quali il trattamento dei disordini sistemici del metabolismo minerale nella malattia renale cronica o l'ipoparatiroidismo, e pertanto non hanno rilevanza rispetto al quesito oggetto della nostra revisione. Il colecalfiferolo e il calcifediolo invece, come già illustrato, rappresentano le due molecole di gran lunga più investigate e utilizzate per la correzione dell'ipovitaminosi D e per la prevenzione delle fratture da fragilità nella popolazione non-nefropatica.

Colecalciferolo

Il colecalfiferolo (D₃) è il naturale composto della vitamina D, di origine animale/umana. Come già descritto, il colecalfiferolo è un pro-ormone, precursore delle due forme idrossilate [25(OH)D e 1,25(OH)₂D] della vitamina D e pertanto ha bisogno di

essere sottoposto a due processi naturali di idrossilazione per trasformarsi nella sua forma attiva metabolicamente^{1,8}.

Il colecalfiferolo è fortemente lipofilo. In relazione a questa sua caratteristica l'assorbimento gastrointestinale è influenzato alla presenza di acidi biliari, avviene attraverso il sistema linfatico e può essere significativamente compromesso in presenza di malassorbimento.¹² Sempre in virtù della sua lipofilia, il colecalfiferolo è normalmente immagazzinato nel tessuto adiposo, dove crea dei depositi da cui è rilasciato lentamente.¹ Proprio per questo motivo ha un'emivita ematica piuttosto breve (T_{1/2} stimato di 19-25 ore), ma presenta un'emivita funzionale decisamente più lunga (parecchie settimane)⁸. L'elevata emivita funzionale del colecalfiferolo rappresenta uno dei principali punti di forza nell'uso clinico, rendendolo un prodotto estremamente flessibile e adattabile nella pratica, permettendone regimi di somministrazione intermittente^{1,2}. Pertanto, se da un lato l'elevata lipofilia rappresenta un vantaggio in relazione all'emivita funzionale, dall'altro può costituire uno svantaggio, come già descritto, nei soggetti obesi (elevata diluizione) e nei pazienti affetti da malassorbimento (ridotto assorbimento intestinale).

Il colecalfiferolo è disponibile in formulazioni per uso orale e intramuscolare. A eccezione di condizioni cliniche particolari (sindromi da malassorbimento), la via di somministrazione orale è preferibile, poiché superiore in termini di efficacia nell'incrementare la concentrazione di 25(OH)D sierica rispetto alla formulazione intramuscolare^{17,18}.

Negli RCTs disegnati per identificare la posologia e il regime terapeutico più appropriato per la normalizzazione e il mantenimento di una concentrazione ottimale di 25(OH)D (30-50 ng/ml), il colecalfiferolo è stato impiegato con dosaggi e regimi di somministrazione piuttosto variabili, che spaziano da dosi di 400-4.000 UI al giorno a dosi di 25.000-50.000 UI al mese, utilizzando anche dosi "bolo" terapeutiche fino a 600.000 UI (sconsigliate). In generale, gli RCTs hanno dimostrato una grande eterogeneità di risposta, in termini di incremento della concentrazione della 25(OH)D, alla supplementazione con dosi standard di colecalfiferolo. Questa significativa eterogeneità, che rende meno prevedibile la

dose-risposta al trattamento, sembrerebbe essere legata a numerosi fattori (alcuni dei quali non completamente chiariti), quali il valore basale di 25(OH)D, l'indice di massa corporea e fattori in grado di condizionare l'assorbimento intestinale e il metabolismo^{12-14,19-20}.

Tenendo conto dei fattori interferenti illustrati, e considerando i risultati dei principali RCTs, si può comunque affermare che se impiegato a dosaggi e regimi terapeutici appropriati, il colecalfiferolo è in grado di normalizzare efficacemente e mantenere nel range ottimale/desiderabile la concentrazione della 25(OH)D (30-50 ng/ml). L'approccio più appropriato e largamente sostenuto dalle Linee guida italiane, prevede, in caso di severa ipovitaminosi D (< 10 ng/ml), la somministrazione di una dose terapeutica di 3.000-10.000 UI al giorno per 1-2 mesi, seguita da una dose di mantenimento di circa 2.000 UI al giorno^{1,2,21}. Nei soggetti con ipovitaminosi D meno severa e nei pazienti candidati a terapia remineralizzante (anti-riassorbitiva o osteoanabolica), le più recenti Linee guida italiane suggeriscono dosi giornaliere (o equivalenti cumulativi) comprese tra 800 UI e 2.000 UI al giorno (con singola dose massima non eccedente le 100.000 UI)²¹.

La principale perplessità sollevata rispetto all'uso del colecalfiferolo e ai regimi terapeutici illustrati, sarebbe la "relativa lentezza" del colecalfiferolo nel normalizzare la concentrazione della 25(OH)D in termini assoluti e rispetto al calcifediolo¹¹⁻¹⁴. Questo aspetto, come vedremo, rappresenta uno dei principali cavalli di battaglia dei sostenitori dell'uso del calcifediolo nella pratica clinica. In questo contesto, riteniamo pertanto importante enfatizzare i risultati di un recente studio RCT, pubblicato da Fassio et al., che ha messo in discussione il sopracitato postulato²². Lo studio di farmacocinetica di Fassio et al.²², investigando l'effetto di tre differenti regimi terapeutici di colecalfiferolo (10.000 UI al giorno per 8 settimane seguito da 1.000 UI al giorno per 4 settimane; 50.000 UI a settimana per 12 settimane; 100.000 UI ogni 2 settimane per 12 settimane), ha dimostrato come la supplementazione con colecalfiferolo 10.000 UI al giorno per 8 settimane, seguita da 1.000 UI al giorno per 4 settimane, in soggetti sani ipovitaminosici (valore basale 25(OH)D medio 14 ng/ml), fosse in grado in sole due settimane di determinare il raggiungimento del target di concentrazio-

ne della 25(OH)D > 20 ng/ml in tutti i soggetti. Risultati simili sono stati descritti anche per gli altri due regimi terapeutici. Inoltre, dopo 4 settimane di trattamento, la quasi totalità dei soggetti avevano raggiunto un valore di 25(OH)D > 30 ng/ml. Tale regime terapeutico si era dimostrato sicuro, non essendo stati registrati casi in cui la concentrazione della 25(OH)D sierica superava il limite di sicurezza di 100 ng/ml (Tab. I).

In conclusione, sulla base delle evidenze descritte, il colecalciferolo deve essere considerato la terapia di prima scelta nel trattamento e nella prevenzione della ipovitaminosi D.

Calcifediolo

Il calcifediolo [25(OH)D] è il metabolita epatico della vitamina D e grossolanamente si può dire che si differenzia dal colecalciferolo per la presenza di un gruppo idrossilico in posizione C-25¹². Nella via metabolica della vitamina D, pertanto, il calcifediolo è un passo avanti rispetto al colecalciferolo verso la forma biologicamente attiva (il calcitriolo)¹².

La 25-idrossilazione conferisce al calcifediolo alcune proprietà che stanno alla base della diversa farmacocinetica e farmacodinamica e rappresentano il presupposto che ha portato a proporlo come alternativa al colecalciferolo. Essendo più idrofilo, il calcifediolo viene assorbito direttamente nel sistema portale, e non attraverso il sistema linfatico, e non subisce la "diluizione" nel tessuto adiposo. Inoltre, sebbene con minore affinità rispetto al calcitriolo, è in grado di legarsi al VDR e, potenzialmente, di produrre effetti cellulari genomici (stimolazione della trascrizione di geni) e non-genomici (formazione di secondi messaggeri cellulari, fosforilazione di alcune proteine)¹⁵.

Pertanto, il calcifediolo presenterebbe alcuni vantaggi in termini farmacologici e clinici, fortemente enfatizzati, che posso essere schematizzati in cinque punti: 1) maggiore rapidità e potenza (rispetto al colecalciferolo) nell'incrementare la concentrazione della 25(OH)D sierica; 2) curva dose-risposta più lineare e prevedibile rispetto al colecalciferolo, indipendente dalla concentrazione basale della 25(OH)D e da altri fattori; 3) efficacia anche in presenza di compromissione della funzione epatica, non necessitando dell'idrossilazione epatica; 4) efficacia maggiore (rispetto al colecalciferolo) nei soggetti obesi, non essendo sequestrato

dal tessuto adiposo; 5) efficacia maggiore nei soggetti affetti da sindrome da malassorbimento, in relazione al diverso meccanismo di assorbimento intestinale (rispetto al colecalciferolo)¹². Complessivamente, questi aspetti, riassumibili in una maggiore potenza e rapidità del calcifediolo, sono stati avvalorati dai risultati di numerosi RCTs volti a confrontare l'efficacia di colecalciferolo e calcifediolo nel normalizzare la concentrazione della 25(OH)D sierica in soggetti affetti da ipovitaminosi D.^{9-14,23-25}

Nel complesso gli studi avrebbero dimostrato che a dosi "definite comparabili", il calcifediolo sarebbe in grado di produrre un più rapido e maggiore incremento della concentrazione della 25(OH)D rispetto al colecalciferolo. In termini di potenza, il calcifediolo presenterebbe una potenza relativa rispetto al colecalciferolo maggiore di circa 2-8 volte. L'estrema variabilità della stima della potenza relativa sarebbe da imputare alle dosi impiegate, al valore basale della concentrazione della 25(OH)D sierica (in grado di influenzare la risposta del colecalciferolo), e alla non lineare curva dose-risposta del colecalciferolo (maggiore incremento della 25(OH)D per valori basali di 25(OH)D molto bassi e viceversa)^{11,12}. Pertanto, osservando le curve di crescita della concentrazione della 25(OH)D in corso di terapia con colecalciferolo e calcifediolo appare evidente la maggiore rapidità e potenza del calcifediolo. Tali rilievi sono stati confermati anche in studi condotti in soggetti anziani o in sovrappeso/obesi e in pazienti affetti da sindrome da malassorbimento^{13-14,26}.

Sulla base di questi risultati, recenti Linee guida italiane, hanno incluso il calcifediolo nelle strategie terapeutiche per il management dell'ipovitaminosi D²¹. In particolare, nei soggetti affetti da osteomalacia o con concentrazione sierica della 25(OH)D < 10 ng/ml, è stato suggerito l'uso del calcifediolo (in alternativa al colecalciferolo) alla dose di 20-40 mcg al giorno per 20-30 giorni, prima di passare alla dose di mantenimento²¹. Tale raccomandazione è stata proposta limitatamente a specifiche condizioni, in cui, in particolare, si ritenga necessaria una rapida normalizzazione della concentrazione della 25(OH)D sierica. Dai tempi di Esopo, passando da "I Racconti di Canterbury", fino a "Il mercante di Venezia", è noto il proverbio *Non è tutto oro quel che luccica*, espressione che assume particolare rilevanza in questo contesto.

L'interpretazione degli studi comparativi tra colecalciferolo e calcifediolo merita infatti di essere integrata con alcune considerazioni volte a correggerne la narrazione, come anche enfatizzato dalle Linee guida italiane e da alcune revisioni della letteratura^{10,11,21}.

La limitata emivita del calcifediolo (12-18 giorni contro le numerose settimane del colecalciferolo) e il fatto che non sia in grado di determinare una replezione dei depositi di vitamina D (depositandosi solo a livello epatico e muscolare), possono rappresentare un problema in caso di ridotta aderenza o persistenza al trattamento^{1,8}. Sebbene siano pochi gli studi pubblicati sugli effetti negativi di una ridotta aderenza/persistenza al trattamento, uno studio recentissimo condotto in pazienti inizialmente ipovitaminosi supplementati con calcifediolo, ha dimostrato come dopo la sospensione del trattamento con calcifediolo sia già evidente, nelle prime settimane, una progressiva e significativa riduzione della concentrazione sierica della 25(OH)D, che tra gli 8-12 mesi si ristabiliva nel range della deficienza²³.

In relazione all'idrossilazione, il calcifediolo è un passo avanti rispetto al colecalciferolo verso la forma biologicamente attiva e pertanto è parzialmente affrancato dai meccanismi fisiologici di controllo del metabolismo della vitamina D^{10,21}. Sebbene le segnalazioni di intossicazione (ipercalcemia) siano relativamente poche, e perlopiù correlate a dosaggi inappropriate elevati per errori di assunzione, l'utilizzo del calcifediolo è strettamente vincolato a dosi definite e può in alcune circostanze richiedere un monitoraggio anche frequente dei valori sierici di 25(OH)D e calcio, allo scopo di identificare precocemente una condizione di intossicazione e ipercalcemia^{10,21,27}. Sulla base dei dati della letteratura questo rischio è assente con il colecalciferolo, così come non è ritenuto necessario alcun monitoraggio sierologico nel corso del trattamento con la vitamina D₃^{10,21}.

Sul piano farmacodinamico pochi studi hanno investigato l'effetto del colecalciferolo e del calcifediolo sui metaboliti della vitamina D, sui regolatori dell'omeostasi del calcio e del fosforo, sui marcatori di rimodellamento osseo e sugli inibitori del sistema Wnt²⁸. Senza inoltrarsi in dettaglio sull'argomento, è opportuno segnalare come rispetto agli effetti su paratormone (decremento) o marcatori di rimodellamento osseo, i risultati degli studi di confronto non siano univoci nello stabilire una superiorità del cal-

cifediolo sul colecalciferolo (Fig. 1) ^{23,24,26}. In questo contesto, tuttavia, la criticità più rilevante rispetto all'uso del calcifediolo riguarda l'assenza di evidenze in termini di efficacia antifratturativa. ^{10,11,21}

COLECALCIFEROLO E CALCIFEDILO NELLA PREVENZIONE DELLE FRATTURE

Nell'introduzione alla nostra revisione abbiamo accennato all'importanza della narrazione per dirimere il quesito circa la superiorità del colecalciferolo rispetto al calcifediolo o viceversa. Revisionando la letteratura, infatti, appare estremamente evidente come gli studi RCTs si siano concentrati unicamente su un outcome, sicuramente importante, quale la normalizzazione della concentrazione sierica della 25(OH)D, omettendo sistematicamente di investigare uno degli endpoint più rilevanti del trattamento con la vitamina D, ovvero la riduzione dell'incidenza di fratture da fragilità, per non citare l'effetto sulle cadute e i potenziali effetti extra-scheletrici.

Non è infatti necessaria una ricerca bibliografica approfondita per sostenere l'efficacia anti-fratturativa del colecalciferolo in popolazioni a rischio, carenti di vitamina D, quando impiegato in dosi appropriate (e in associazione alla supplementazione di calcio) ^{10,11,29}.

A fronte di ipertrofiche evidenze in sostegno dell'efficacia anti-fratturativa della supplementazione con colecalciferolo, decisamente limitato è il contributo degli studi RCTs condotti con il calcifediolo. Una recente meta-analisi della Cochrane, che ha revisionato i RCTs di intervento terapeutico (riduzione del rischio di frattura) condotti con la vitamina D e i suoi metaboliti, ha identificato solo due studi con il calcifediolo, ritenuti eleggibili sulla base della qualità del disegno sperimentale ²⁹. Va rilevato come in entrambi gli studi il rischio di "bias" non fosse valutabile. 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 ^{29,30}. 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 4 anni con calcio (750 mg al giorno), calcifediolo (15 ug al giorno) o placebo ³⁰.

Per assecondare la corretta narrazione che fa riferimento alla riduzione del rischio di frattura, deve essere evidenziato anche quello che forse è l'aspetto più rilevante di questa storia, ovvero il fatto che in tutti i pivotal RCTs registrativi dei farmaci per la prevenzione delle fratture i pazienti sono stati supplementati con colecalciferolo (e calcio) a dosaggi variabili. Pertanto, l'efficacia anti-fratturativa dei bisfosfonati, del teriparatide, del denosumab e del romosozumab è stata dimostrata in presenza di supplementazione con colecalciferolo e calcio ^{10,11,21}. Si può concludere, pertanto, che robuste evidenze che inequivocabilmente dimostrino un effetto del calcifediolo sulla riduzione delle fratture sono mancanti.

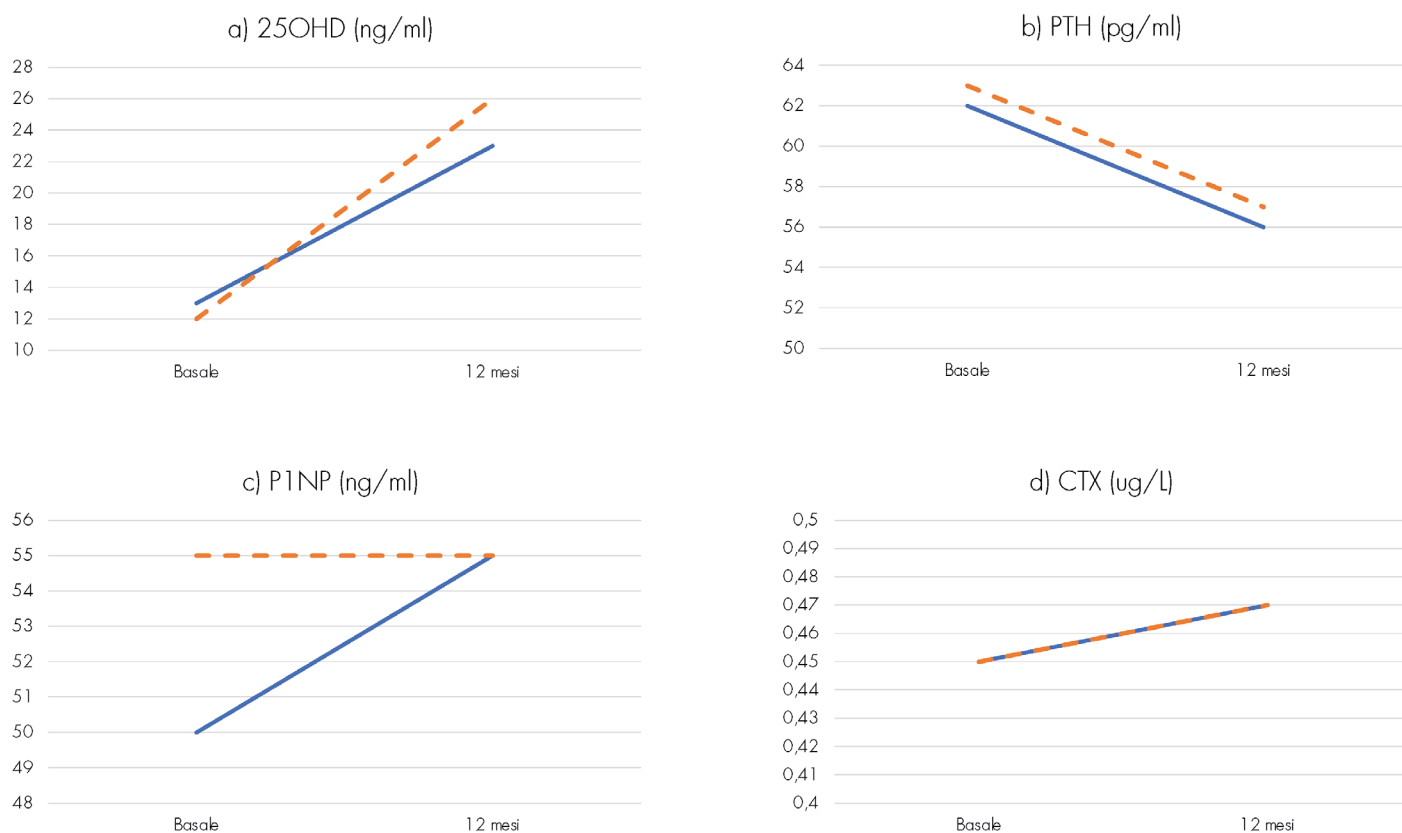


FIGURA 1.

Valore medio basale e a 12 mesi della concentrazione di 25(OH)D (a), PTH (b), P1NP (c) e CTX (d) in pazienti trattati con colecalciferolo (linea continua blu) o calcifediolo (linea tratteggiata arancione) (da Pérez-Castrillón et al., 2023, mod.) ²³.

CONCLUSIONI

In conclusione, 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-risorbitivo o osteo-anabolico. Il calcifediolo potrebbe offrire alcuni vantaggi nei termini di una sua eventuale maggiore rapidità e potenza nell'incrementare e normalizzare la concentrazione sierica della 25(OH)D, sebbene questa affermazione necessiti di ulteriori approfondimenti alla luce del recente lavoro pubblicato da Fassio et al.²². Al riguardo è opportuno anche sottolineare come non sia stato chiarito in che termini, questa differente farmacocinetica, possa determinare maggiori benefici sul piano clinico (ad es. riduzione del rischio di frattura), in considerazione della mancanza di dati clinici dai RCTs.

Appare quindi inappropriato, come anche riportato nelle linee guida italiane, considerare il calcifediolo, un farmaco di prima scelta e alternativo al colecalciferolo nella prevenzione/trattamento della ipovitaminosi D e/o nella prevenzione delle fratture da fragilità nei pazienti osteoporotici in associazione con un anti-risorbitivo o un osteo-anabolico^{1,2,21}. Come recentemente suggerito, il calcifediolo, può essere preso in considerazione quale terapia di scelta in situazioni cliniche particolari quali l'obesità, l'epatopatia cronica avanzata e la sindrome da malassorbimento^{1,2,21}.

Studi clinici randomizzati e controllati saranno necessari per definire l'efficacia del calcifediolo nei diversi setting clinici, in termini di benefici scheletrici ed extra-scheletrici.

Bibliografia

- 1 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.
- 2 Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo* 2016;68:1-39. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2016.870>
- 3 Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position state-

- ment of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 2019;180:P23-P54. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0736>
- 4 Giannini S, Giusti A, Minisola S, et al. The Immunologic Profile of Vitamin D and Its Role in Different Immune-Mediated Diseases: An Expert Opinion. *Nutrients* 2022;14:473. <https://doi.org/10.3390/nu14030473>
- 5 Autier P, Boniol M, Pizot C, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:76-89. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70165-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70165-7)
- 6 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;367:40-49. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109617>
- 7 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. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000227.pub4>
- 8 Mazzaferro S, Goldsmith D, Larsson TE, et al. Vitamin D metabolites and/or analogs: which D for which patient? *Curr Vasc Pharmacol* 2014;12:339-349. <https://doi.org/10.2174/15701611113119990024>
- 9 Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, et al. Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol. *Bone* 2014;59:14-19.
- 10 Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or calcifediol in the management of vitamin D deficiency. *Nutrients* 2020;12:1617. <https://doi.org/10.3390/nu12061617>
- 11 Cesareo R, Falchetti A, Attanasio R, et al. Hypovitaminosis D: is it time to consider the use of calcifediol? *Nutrients* 2019;11:1016. <https://doi.org/10.3390/nu11051016>
- 12 Jodar E, Campusano C, de Jongh RT, et al. Calcifediol: a review of its pharmacological characteristics and clinical use in correcting vitamin D deficiency. *Eur J Nutr* 2023;62:1579-1597. <https://doi.org/10.1007/s00394-023-03103-1>
- 13 Charoengam N, Mueller PM, Holick MF. Evaluation of 14-day concentration-time curves of vitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₃ in healthy adults with varying body mass index. *Anticancer Res* 2022;42:5095-5100. <https://doi.org/10.21873/anticancer.16019>
- 14 Charoengam N, Kalajian TA, Shirvani A, et al. A pilot-randomized, double-blind crossover trial to evaluate the pharmacokinetics of orally administered 25-hydroxyvitamin D₃ and vitamin D₃ in healthy adults with differing BMI and in adults with intestinal malabsorption. *Am J Clin Nutr* 2021;114:1189-1199. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab123>
- 15 Donati S, Palmi G, Aurilia C, et al. Rapid non-genomic actions of 25(OH)D₃: state of the art. *Int J Bone Frag* 2023;3:27-31. <https://doi.org/10.57582/IJBF.230301.027>
- 16 Giusti A, Fusaro M. [The treatment of the patient presenting with chronic kidney disease (CKD) and fragility fractures]. *G Ital Nefrol* 2017;34:2017-vol6.
- 17 Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, et al. Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3015-3020. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0350>
- 18 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;98:2709-2715. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1586>
- 19 Giusti A, Barone A, Pioli G, et al. Heterogeneity in serum 25-hydroxyvitamin D response to cholecalciferol in elderly women with secondary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1489-1495. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02970.x>
- 20 Gallagher JC, Sai A, Templin T 2nd, et al. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:425-437. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00005>
- 21 Bertoldo F, Cianferotti L, Di Monaco M, et al. Definition, assessment, and management of vitamin D inadequacy: suggestions, recommendations, and warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Nutrients* 2022;14:4148. <https://doi.org/10.3390/nu14194148>
- 22 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;12:1553. <https://doi.org/10.3390/nu12061553>
- ²³ Pérez-Castrillón JL, Dueñas-Laita A, Gómez-Alonso C, et al. Long-term treatment and effect of discontinuation of calcifediol in postmenopausal women with vitamin D deficiency: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2023;38:471-479. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4776>
- ²⁴ Pérez-Castrillón JL, Dueñas-Laita A, Brandi ML, et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2021;36:1967-1978. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4387>
- ²⁵ Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int* 2018;29:1697-1711. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4520-y>
- ²⁶ Ruggiero C, Baroni M, Bini V, et al. Effects of weekly supplementation of cholecalciferol and calcifediol among the oldest-old people: findings from a randomized pragmatic clinical trial. *Nutrients* 2019;11:2778. <https://doi.org/10.3390/nu11112778>
- ²⁷ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota Informativa. Casos Graves de Hipercalcemia por Sobredosificación en Pacientes Adultos y en Pediatría. Fecha de Publicación: 19 de Marzo de 2019. Available online: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/vitamina-d-casos-graves-de-hipercalcemia-por-sobredosificacion-en-pacientes-adultos-y-en-pediatria/>
- ²⁸ Fassio A, Gatti D, Rossini M, et al. Pharmacodynamics of oral cholecalciferol in healthy individuals with vitamin D deficiency: a randomized open-label study. *Nutrients* 2021;13:2293. <https://doi.org/10.3390/nu13072293>
- ²⁹ Peacock M, Liu G, Carey M, et al. Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3011-3019. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.9.6836>