



Umberto Tarantino (foto)
Rodrigo Buharaja
Federico Cannari
Maurizio Feola

Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Policlinico Tor Vergata,
U.O.C. Ortopedia e Traumatologia, Roma

Sviluppi clinici e terapeutici nel trattamento dell'ipovitaminosi D e dell'osteoporosi: ruolo del calcifediolo

Clinical therapeutic developments in the treatment of osteoporosis and hypovitaminosis D: the role of calcifediol

Riassunto

La vitamina D ha un'azione pleiotropica nell'organismo umano, ma il suo ruolo principe è il mantenimento dell'omeostasi del calcio e del fosfato. L'ipovitaminosi D è epidemica in varie regioni del mondo, indipendentemente da latitudine, sesso ed etnia, soprattutto nella popolazione anziana. Essa è associata a un aumentato rischio di sviluppare l'osteoporosi o osteomalacia, condizioni che predispongono a un alto rischio di incorrere in fratture da fragilità. Il calcifediolo svolge un ruolo cruciale nel ripristinare e mantenere i valori sierici di vitamina D e, se confrontato con il colecalciferolo, in diversi studi recenti ha mostrato migliori risultati e un minor rischio di tossicità; inoltre, mediante diverse schemi di trattamento, permette una migliore aderenza al piano terapeutico.

Parole chiave: calcifediolo, ipovitaminosi D, osteoporosi, osteomalacia

Summary

Vitamin D has a pleiotropic action in the human organism, but the main role remains the regulation of calcium and phosphate homeostasis. The hypovitaminosis D is epidemic in various regions of the world, regardless of latitude, gender and ethnicity mainly in the elderly population. It is associated with an increased risk of developing osteoporosis or osteomalacia leading to major risk of fragility fractures. Calcifediol plays a crucial role in restoring and maintaining vitamin D serum values, recently several studies showed better results comparing with cholecalciferol, and it has a lower risk of toxicity. Also it allows a better compliance to the treatment due to different therapeutical schemes.

Key words: calcifediol, hypovitaminosis D, osteoporosis, osteomalacia

Introduzione

Sin dall'antichità è noto come l'esposizione solare possieda numerose capacità curative; esistono infatti diversi testi antichi, egizi e indiani, che ci insegnano come l'uomo sin dal passato sia stato a conoscenza, seppur in modo empirico, della molecola che solo dal XX secolo chiamiamo vitamina D.

La prima descrizione scientifica di una carenza della vitamina D risale al XVII secolo quando, per la prima volta, venne descritto il rachitismo. Tuttavia, nonostante il suo ruolo nella fisiologia dell'organismo fosse già stato teorizzato, la sua struttura chimica rimase sconosciuta fino agli anni '30 del XX secolo, momento storico in cui Adolf Otto Reinhold Windaus, in seguito a molti studi sugli steroli e la loro relazione con le vitamine, riuscì a determinarne la sua composizione¹, meritandosi il Nobel per la Chimica nel 1928.

La vitamina D (colecalciferolo) viene definita come un pro-ormone liposolubile ed è tradizionalmente conosciuta per il suo ruolo nel mantenimento dell'omeostasi del calcio. L'interesse della comunità scientifica nei confronti della vitamina D è

Indirizzo per la corrispondenza:

Umberto Tarantino

Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Università di Roma "Tor Vergata",
Fondazione Policlinico "Tor Vergata"
via Oxford, 81
00133 Roma

E-mail: umberto.tarantino@uniroma2.it

cresciuto radicalmente negli ultimi anni, in quanto vi sono evidenze che il suo ruolo non si limiti all'omeostasi del calcio ma, grazie alla sua azione pleiotropica, influenzi tutti i tessuti del organismo umano in modo diretto o indiretto. Metabolita diretto del coledalciferolo è il calcifediolo (25-idrossivitamina D) che costituisce il principale parametro di riferimento per lo status vitaminico D a livello plasmatico, dato che non si accumula né a livello adiposo né a livello muscolare. La sua sintesi avviene a livello epatico mediante un processo di 25-idrossilazione e determina una rapida correzione dei valori di PTH con miglioramento della performance muscolare; ha un tempo di emivita di circa 14-20 giorni. Inoltre, rispetta i meccanismi autocrini e paracrini correlati alla trasformazione del 25(OH)D in 1,25(OH)D da parte dell'1 α -idrossilasi a livello dei tessuti extrarenali.

Il metabolita attivo della vitamina D è l'1,25-diidrossivitamina D (calcitriolo) che controlla direttamente o indirettamente più di 200 geni, compresi quelli responsabili della regolazione della proliferazione cellulare, la differenziazione, l'apoptosi, e l'angiogenesi².

Sono stati individuati diversi effetti della vitamina D al di fuori dell'*unità muscolo-scheletrica*. A livello del tessuto cardio-circolatorio, ad esempio, essa comporta una riduzione della pressione sistolica e della pressione diastoli-

ca³. Diversi studi mostrano l'efficacia di tale vitamina nella stimolazione delle cellule β del pancreas, comportando così un rilascio di insulina e di conseguenza svolgendo un effetto antagonizzante nello sviluppo del diabete⁴. Inoltre si è visto come possa giocare un ruolo anche nella fertilità maschile, aumentando la sopravvivenza delle cellule spermatiche e agendo sulla loro motilità⁵. Altri studi hanno dimostrato come valori ridotti di vitamina D sono associati a un incremento di probabilità, sino al 50% in più, di sviluppo del carcinoma della mammella, della prostata e del colon, confermandone il ruolo protettivo contro i tumori⁶ (Fig. 1).

Diversi studi hanno mostrato come gli effetti del calcitriolo siano evidenti anche sulla psiche e che livelli ridotti di vitamina D sono collegati a un aumento dell'incidenza di schizofrenia e depressione^{6,7}.

Il ruolo principe della vitamina D è il mantenimento della omeostasi del calcio e del fosfato plasmatico. A livello del tessuto osseo è l'azione della 1,25-diidrossivitamina D sugli osteoblasti che va ad attivare l'osteoclastogenesi e il riassorbimento osseo. Ciò è realizzato attraverso il legame al recettore della vitamina D (VDR) a livello degli osteoblasti che causa l'aumento dell'espressione del RANKL (*Receptor Activator of Nuclearfactor Kappa-B Ligand*). Il RANKL, espresso sulla superficie degli osteoblasti, si lega

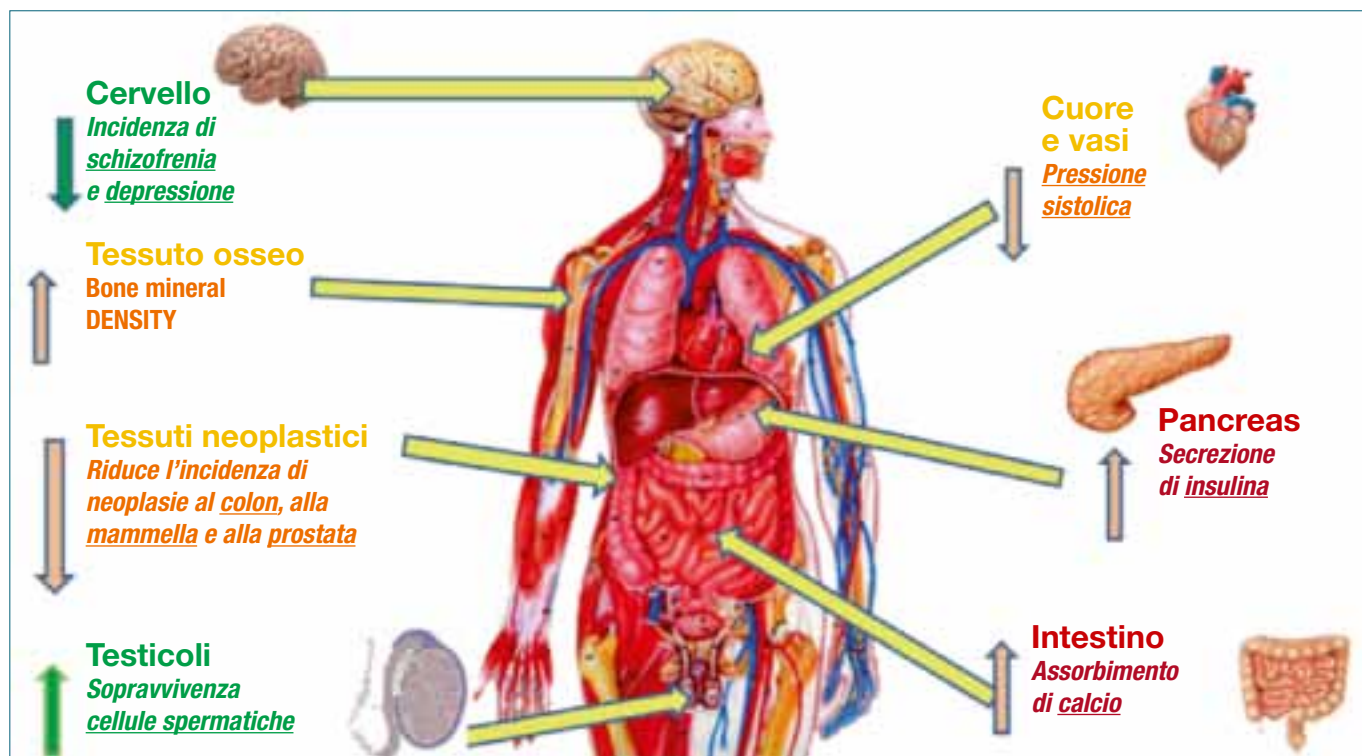


Figura 1. Ruolo della vitamina D nei diversi tessuti e organi.

a sua volta al RANK, sulla superficie delle cellule progenitrici degli osteoclasti, con successiva attivazione del riassorbimento osseo ⁶.

Questa via metabolica comporta un aumento del calcio plasmatico, incrementato ulteriormente anche dall'effetto diretto della vitamina D a livello dell'intestino tenue, che determina un aumento dell'assorbimento del calcio assunto con la dieta. Tutto ciò crea uno stimolo per una nuova formazione di calcio a livello delle ossa, permettendo così il turnover osseo, aumentando la BMD (*Bone Mineral Density*) e quindi proteggendo l'organismo dallo sviluppo dell'osteoporosi. La 1,25-diidrossivitamina determina inoltre l'espressione di diversi geni necessari alla maturazione degli osteoblasti e alla deposizione di sostanza minerale ⁸. A livello muscolare una riduzione della vitamina D è associata all'insorgenza di una condizione di sarcopenia ⁶, ma anche a diverse miopatie. Oggi è ampiamente dimostrato il ruolo del muscolo come secondo periostio del tessuto osseo, di come la vitamina D regoli il cross-talk osso-muscolo e come una sua carenza sia responsabile del "disuse pattern" alla base dell'osteoporosi senile.

L'ipovitaminosi D

È dimostrato che nella popolazione anziana l'ipovitaminosi D è epidemica in varie regioni del mondo, indipendentemente da latitudine, sesso ed etnia. Si stima che circa 1 miliardo di persone nel mondo soffrano di una carenza, da lieve a severa, di vitamina D ⁶. In Italia l'80 % delle donne con età compresa tra i 60 e gli 80 anni presenta valori insufficienti di vitamina D ⁹ e dopo Bulgaria e Romania siamo il paese con la più alta percentuale di soggetti affetti da ipovitaminosi D. Carenze, lievi o moderate, possono verificarsi in molteplici condizioni quali ad esempio un'assunzione

dietetica scarsa, un'esposizione alla luce solare limitata o deficit epato-renali che compromettono il metabolismo e la produzione delle forme attive della vitamina D ¹⁰ (Tab. I). La patologia renale contribuisce alla compromissione dei processi metabolici legati alla vitamina D. In caso di danno a livello renale si registra un aumento dell'espressione del *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF-23), che determina una inibizione del 1 α -idrossilasi renale, enzima necessario per la conversione del calcidiolo in calcitriolo ¹¹ con conseguente riduzione dell'assorbimento di calcio e fosforo e innalzamento del PTH (paratormone). Un ruolo importante nella patogenesi della ipovitaminosi D lo può rivestire anche la ridotta attività fisica o disturbi di tipo organico, in cui vi è un ridotto assorbimento della vitamina D da parte del tratto digestivo (Celiachia, M. di Whipple, M. di Crohn) ¹². Con l'invecchiamento, il rischio di sviluppare una condizione di ipovitaminosi D aumenta in quanto la cute perde in parte la capacità di produrre vitamina D₃, tanto che a parità di esposizione solare il soggetto anziano, rispetto al soggetto giovane, converte circa il 30% in meno di 7-deidro-colesterolo in colecalciferolo. Inoltre, nella popolazione anziana, è ridotto sia il tempo di esposizione alla luce solare sia l'apporto dietetico di vitamina D ¹³. La carenza di vitamina D può produrre gravi conseguenze cliniche come la riduzione della massa ossea (aumento del turnover osseo e deficitaria mineralizzazione della componente osteoide), con conseguente aumento del rischio di insorgenza di due importanti malattie come l'osteoporosi e l'osteomalacia ⁸, condizioni che predispongono a un alto rischio di incorrere in fratture da fragilità. Inoltre con l'aumentare dell'età sono registrati livelli più bassi di espressione del VDR a livello dei miociti con conseguente ridotta risposta funzionale del muscolo alla vitamina D, insorgenza di sarcopenia e aumentato rischio di cadute.

Tabella I. Le principali cause di carenza di vitamina D nell'organismo (da Alshahrani et al., 2013 ¹⁰, mod.).

Cause	Esempio
Sintesi cutanea ridotta	Protezione solare, pigmento della pelle, stagione/ora del giorno, invecchiamento
Diminuzione assorbimento	Fibrosi cistica, malattia celiaca, morbo di Crohn, bypass gastrico, farmaci che riducono l'assorbimento del colesterolo
Aumento del sequestro	Obesità (BMI > 30)
Aumento del catabolismo	Anti-convulsivanti, glucocorticoidi
Allattamento al seno	Senza supplementazione di vitamina D
Diminuzione della sintesi di 25-idrossivitamina D	Insufficienza epatica
Malattie ereditarie	Resistenza alla vitamina D
Diminuzione della sintesi di 1,25-diidrossivitamina D	Insufficienza renale cronica
Aumento della perdita urinaria di 25-idrossivitamina D	Proteinuria nefrosica

Il primo passo nell'analisi del problema della carenza di vitamina D è rappresentato dal dosaggio della stessa; esistono infatti più di 40 metaboliti, dei quali, la maggior parte, possono essere usati come indicatore della concentrazione di vitamina D.

Il metabolita che più si presta al suo dosaggio è la forma 25(OH)D, in virtù della sua emivita di 14-20 giorni e della sua più alta concentrazione in assoluto tra tutti i metaboliti della vitamina D. La concentrazione necessaria a definire uno stato di carenza di vitamina D è un tema controverso, numerosi studi hanno però dimostrato una proporzionalità inversa tra il livello di PTH e la concentrazione di 25(OH)D, con un plateau per livelli di 30-40 ng/ml. Grazie a questa associazione è stato possibile determinare uno stato carenziale di grado lieve in cui il livello di 25(OH)D è compreso tra 21-29 ng/ml, (52,5-72,5) nmol/litro e grave con livelli sierici inferiori a 20 ng/ml, (50 nmol/litro) ¹⁴.

Si stima che l'80% del fabbisogno di vitamina D sia garantito dall'esposizione solare mentre, il restante 20% sia assicurato dall'alimentazione. Le radiazioni UVB (lunghezza d'onda di 290-320 nanometri) sono infatti in grado di convertire il 7-deidrocolesterolo a pre-vitamina D3, la quale viene successivamente isomerizzata spontaneamente nel colecalciferolo. Quest'ultimo viene regolarmente assunto nelle diete bilanciate, gli alimenti che ne sono più ricchi sono lo yogurt, il tuorlo dell'uovo, i funghi secchi, il salmone e lo sgombro cotti ¹⁵.

Il colecalciferolo, sia che venga ingerito sia che venga prodotto dalla cute, viene trasportato nel plasma dalla *Vitamin D Binding Protein* (VDBP) e viene idrossilato, attraverso due reazioni separate, a livello epatico e renale da specifici enzimi che consentono la sintesi della forma attiva, il calcitriolo. In situazioni di carenza di calcio, la vitamina D è in grado di aumentare l'assorbimento intestinale di quest'ultimo e di agire sugli osteoblasti, attivando l'osteoclastogenesi e il riassorbimento osseo, con un aumento del calcio plasmatico (Fig. 2).

Trattamento negli stati carenziali di vitamina D

L'obiettivo della terapia in caso di carenza di vitamina D è quello di ripristinare i depositi di vitamina D in tempi brevi; il valore di 25(OH)D rilevato al momento dell'identificazione dello stato carenziale o di insufficienza può essere ritenuto un buon indicatore del fabbisogno. Il primo step, soprattutto nelle forme di lieve carenza di vitamina D, è rappresentato dalla modifica dello stile di vita, andando quindi ad aumentarne la produzione fisiologica attraverso l'esercizio fisico, l'esposizione della cute alla luce solare e una corretta alimentazione. Studi recenti suggeriscono infatti che

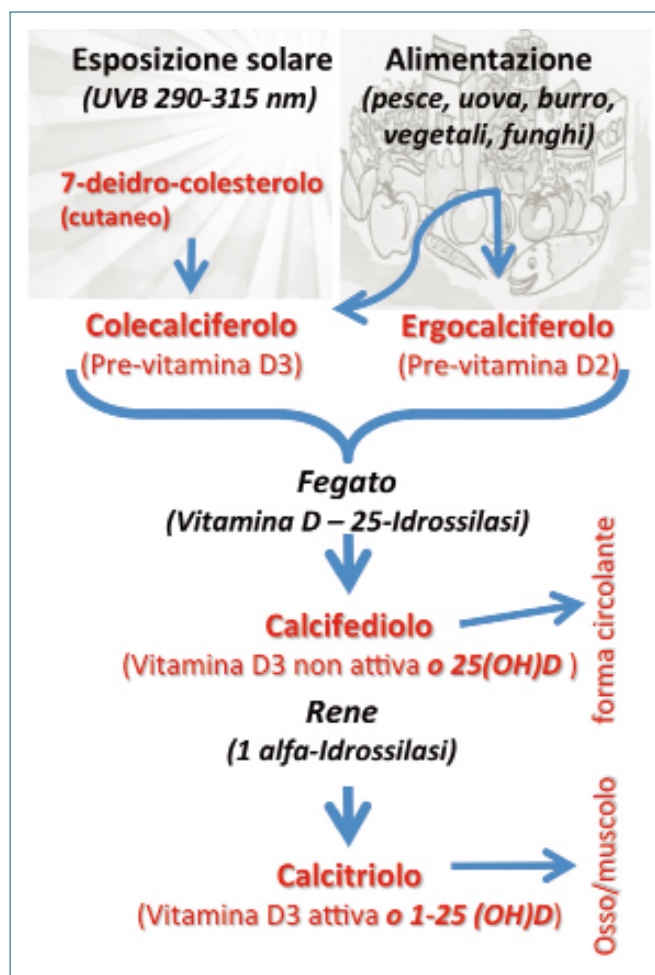


Figura 2. Metabolismo della vitamina D.

sono sufficienti 15-30 minuti di esposizione al sole tra le ore 10 e le ore 15, almeno due volte alla settimana, a livello del viso, delle braccia, delle gambe o della schiena senza protezione solare ¹⁶.

Nelle forme di grave carenza, invece, risulta necessario incrementare la concentrazione di vitamina D attraverso una supplementazione ulteriore. Attualmente è in corso un dibattito sulle dosi indicate per il ripristino di una normale concentrazione sierica di vitamina D e per la successiva terapia di mantenimento. Esistono varie molecole in commercio in grado di fornire concentrazioni differenti di diversi metaboliti della vitamina D. Il calcifediolo viene prodotto nel fegato, attraverso una reazione di idrossilazione a livello del carbonio in posizione 25. Questa reazione chimica è catalizzata dalla D-25-idrossilasi e dà luogo al 25-idrossicolecalciferolo, chiamato anche calcifediolo o 25(OH)D ¹⁷. La produzione di calcifediolo non è regolata da un meccanismo di feedback, ma dipende dal poten-

ziale di sintesi individuale determinato geneticamente¹⁸. Il calcifediolo viene trasportato, legato all' α -globulina DBP, a livello renale, ove viene nuovamente idrossilato in posizione 1- α dall'enzima 25-idrossivitamina D3-1alfa-idrossilasi, formando il metabolita attivo 1,25-diidrossivitamina D o calcitriolo¹⁶. Il calcitriolo presenta la più alta affinità nei confronti del VDR nucleare rispetto a tutti gli altri metaboliti della vitamina D. L'enzima catalizzatore di questa reazione è finemente regolato dal paratormone e dai livelli sierici di calcio e fosfato¹⁶. Il calcitriolo si somministra nei pazienti con insufficienza renale in quanto, ben assorbito a livello intestinale, raggiunge le massime concentrazioni plasmatiche entro 3-6 ore dall'assunzione, ed espleta la massima efficacia biologica senza l'intervento del metabolismo epatico e renale. Il calcitriolo è però associato a una maggiore incidenza di effetti avversi, come l'ipercalcemia, quando viene somministrato nei pazienti osteoporotici¹⁹. Il colecalciferolo rappresenta a oggi la forma più usata per la supplementazione e l'integrazione nelle carenze di vitamina D. La dose giornaliera di colecalciferolo raccomandata per il mantenimento varierà in funzione dell'età e dell'esposizione solare ed è compresa tra 800 e 2.000 UI (o equivalenti settimanali o mensili)²⁰. Negli stati carenziali è consigliato il trattamento con una dose di vitamina D pari a 50.000 UI a settimana per 2-3 mesi. In alcuni casi, tuttavia, può essere necessario un aumento della dose (soggetti obesi, soggetti in trattamento con terapie che interferiscono con il metabolismo della vitamina D, soggetti con malassorbimento intestinale) (Tab. II).

Efficacia della somministrazione del calcifediolo sui livelli di vitamina D

Diversi studi recenti hanno proposto il calcifediolo, o 25(OH)D, come un ottimo sostituto del colecalciferolo per incrementare la concentrazione di 25(OH)D3 nel sangue²¹⁻²³, in quanto rispetto a quest'ultimo si è mostrato più idrofilo e con un'emivita molto più breve; tali fattori gli permettono di determinare un aumento rapido e sostenuto delle concentrazioni del 25(OH)D3 nel plasma²⁴. In uno studio eseguito da Cashman si è evidenziato che dopo 10 settimane di trattamento la concentrazione di 25(OH)D3 nel plasma era da 4,2 fino a 5 volte superiore nel gruppo dei pazienti che avevano assunto calcifediolo rispetto al gruppo che aveva assunto colecalciferolo²¹. Un altro vantaggio del calcifediolo rispetto al colecalciferolo è rappresentato dal fatto che nella sua somministrazione giornaliera o settimanale esso non riesce ad alzare i livelli di 25(OH)D3 oltre i 150 ng/ml, valore soglia tale da causare un'intossicazione da vitamina D, come dimostra-

Sviluppi clinici e terapeutici nel trattamento dell'ipovitaminosi D e dell'osteoporosi: ruolo del calcifediolo

to da De Luca²⁵. Lo studio condotto da A. Jetter e dai suoi collaboratori conferma lo stesso risultato di Cashman anche se la concentrazione appare 2,2 volte più alta nel gruppo con assunzione giornaliera di 20 μ g di calcifediolo rispetto al gruppo che assumeva 20 μ g di colecalciferolo, dopo 15 settimane dall'inizio del trattamento. Lo stesso studio afferma che l'assunzione settimanale di 140 μ g di calcifediolo rispetto a 140 μ g di colecalciferolo provoca, a 15 settimane dall'inizio del trattamento, un aumento di 2,8 volte in più della concentrazione 25(OH)D3 nel sangue. Tuttavia in quest'ultimo studio non è stata dimostrata nessuna differenza statisticamente significativa tra i pazienti con supplementazione settimanale di calcifediolo rispetto a quelli con supplementazione giornaliera; lo stesso dato è stato evidenziato anche per quanto riguarda la somministrazione giornaliera o settimanale del colecalciferolo. Dosi aggiuntive di calcifediolo o di colecalciferolo, o la loro combinazione, non hanno prodotto nessuna differenza nella concentrazione 25(OH)D3 nel plasma²².

Uno studio condotto su 90 donne in menopausa ha analizzato i risultati di diversi schemi di somministrazione di calcifediolo. Le pazienti sono state suddivise in 3 gruppi. Gruppo I somministrazione di 25 gocce/settimana (equivalenti a 5.000 UI di vitamina D) di calcifediolo (Didrogyl; Bruno Farmaceutici S.p.A.), Gruppo II somministrazione di 50 gocce/mese (equivalenti a 10.000 UI di vitamina D), Gruppo III somministrazione di 100 gocce/mese (equivalenti a 20.000 UI di vitamina D). I risultati sono stati sovrapponibili per il gruppo I e il gruppo III, sia per quanto riguarda i livelli sierici di 25(OH)D3, sia per quanto riguarda la riduzione sierica del paratormone (PTH) ottenuto dopo tre mesi di

Tabella II. Fabbisogno di vitamina D giornaliero suddiviso per fasce di età (valori espressi in U.I.)²⁰.

Gruppi di età	Introito minimo giornaliero	Introito raccomandato giornaliero	Limite giornaliero
0-6 mesi	200	400	1000
6-12 mesi	260	400	1500
1-3 anni	400	600	2500
4-8 anni	400	600	3000
9-13 anni	400	600	4000
14-18 anni	400	600	4000
19-30 anni	400	600	4000
31-50 anni	400	600	4000
51-70 anni	400	600	4000
> 70 anni	400	600	4000

trattamento, mentre i risultati ottenuti dal gruppo II sono stati inferiori. Quindi un bolo mensile di calcifediolo è altrettanto efficace della somministrazione settimanale, permettendo una migliore aderenza alla terapia.

Il calcifediolo permette il raggiungimento dei valori 20 ng/ml-30 ng/ml di 25(OH)D3 nel plasma con una buona compliance²⁶; due studi consecutivi di Rossini et al. hanno infatti evidenziato come il trattamento settimanale con 4.000-6.000 UI di calcifediolo non abbia portato a problemi di compliance, mentre quello con vitamina D e calcio ha causato l'interruzione del trattamento in oltre il 50% a sei mesi dall'inizio²⁷.

In uno studio, la Bischoff-Ferrari ha dimostrato su donne con ipovitaminosi D come la somministrazione di 20 µg di 25(OH)D al giorno (o altrimenti 140 µg di 25(OH)D in monosomministrazione settimanale) ha determinato un aumento sicuro e immediato, dei livelli sierici di 25(OH)D in tutte le pazienti, determinando un miglioramento significativo sulla funzionalità degli arti inferiori, sulla pressione arteriosa sistolica, e sulla risposta immunitaria innata, rispetto a un dosaggio equivalente realizzato con la vitamina D3²⁸.

Discussione

La vitamina D gioca molteplici funzioni nel nostro organismo. La sua carenza può comportare gravi malattie nell'adulto, come osteomalacia o l'osteoporosi. Nella maggior parte dei pazienti la sua carenza non viene diagnosticata² e con l'innalzamento dell'età media nelle società occidentali tale fenomeno sta assumendo proporzioni sempre maggiori. L'invecchiamento fisiologicamente comporta una riduzione della BMD e una diminuzione della produzione e delle scorte di vitamina D, che a sua volta comporta un incremento dei valori sierici del PTH. Queste alterazioni biochimiche hanno un importante ruolo nello sviluppo della fragilità ossea²⁹. La supplementazione o l'integrazione con la vitamina D è associata a una riduzione del rischio di frattura da fragilità del femore. L'IOF (*International Osteoporosis Foundation*) raccomanda di mantenere una soglia > 30 ng/ml per prevenire il rischio di cadute e per ridurre il rischio di fratture³⁰. La disponibilità di varie forme di vitamina D, diverse in termini di azione farmacologica ed effetti collaterali, consente di poter scegliere lo specifico trattamento per lo specifico paziente. Attualmente esistono diverse molecole che si possono somministrare nell'integrazione o supplementazione in caso di carenza di vitamina D. Il calcitriolo, o 1,25-diidrossivitamin D, viene generalmente somministrato nei soggetti con insufficienza renale, rappresentando la forma attiva della vitamina D e perciò non dovendo venire attivata da reazioni chimiche nel fegato o nei reni. Tale molecola provoca tuttavia come

effetto avverso un incremento dei valori di calcemia nel siero, talvolta clinicamente rilevanti. Da recenti studi si è evinto come questa isoforma della vitamina D mostri scarsi risultati nel raggiungimento della soglia di 20-30 ng/ml di 25(OH)D3 nel plasma dei pazienti con insufficienza epatica, renale o in genere con una condizione di ipovitaminosi D³¹. Il calcifediolo invece si è mostrato più veloce nell'incremento dei valori della 25(OH)D3 nel siero e nel mantenimento della sua concentrazione nel tempo rispetto al colecalciferolo. Di conseguenza, il calcifediolo può diventare un efficace supplemento per raggiungere rapidamente valori normali di 25(OH)D3 in condizioni di importante carenza di vitamina D, senza rischi di ipercalcemia e di intossicazione²⁸. Inoltre, tenendo conto degli effetti esterni al tessuto muscolo scheletrico, il calcifediolo ha mostrato risultati migliori del colecalciferolo nella riduzione della pressione sistolica, nel migliorare la risposta della contrattilità muscolare degli arti inferiori e nel potenziare, attraverso una modulazione positiva, quelli che sono i fattori del sistema immunitario.

Conclusioni

La vitamina D svolge importanti funzioni su tutto l'organismo, in particolar modo a livello dell'apparato muscolo-scheletrico. L'invecchiamento della popolazione nei paesi occidentali predispone a un aumento della prevalenza di soggetti con carenza di suddetta vitamina. Attualmente si ritiene che la maggioranza dei pazienti con carenza di vitamina D non venga diagnosticata in quanto molto spesso è asintomatica, non permettendoci così di intervenire nelle prime fasi di tale carenza e riducendo, come mostrato in precedenza, il rischio di fratture da fragilità e/o di cadute. A tal proposito potrebbe essere utile eseguire il dosaggio della 25(OH)D3 nel siero come test di screening. Comunque servirebbero ulteriori studi per valutare i costi e i benefici sociali ed economici della supplementazione e/o integrazione della vitamina D nelle prime fasi di carenza.

Attualmente il calcifediolo riveste un'importanza sempre crescente nel trattamento delle forme di ipovitaminosi e nell'incrementare i livelli sierici di vitamina D, con risultati che sono stati in alcuni studi superiori a quelli del colecalciferolo. I vantaggi si sono dimostrati nella ridotta incidenza di problemi legati alla tossicità nell'ipervitaminosi, permettendo una migliore aderenza al piano terapeutico mediante diverse schemi di trattamento; tale farmaco può inoltre essere somministrabile nei pazienti con insufficienza epatica cronica, in trattamento con anticonvulsivanti o con malassorbimento intestinale, raggiungendo più rapidamente la concentrazione target rispetto al colecalciferolo.

Bibliografia

- 1 DeLuca HF. *History of the discovery of vitamin D and its active metabolites*. Bonekey Rep 2014;3:479.
- 2 Holick MF. *Resurrection of vitamin D deficiency and rickets*. J Clin Invest 2006;116:2062-72.
- 3 Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, et al. *Ultraviolet B and blood pressure*. Lancet 1998;352:709-10.
- 4 Chiu KC, Chu A, Go VLW, et al. *Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction*. Am J Clin Nutr 2004;79:820-5.
- 5 Aquila S, Guido C, Middea E, et al. *Human male gamete endocrinology: 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)2D3) regulates different aspects of human sperm biology and metabolism*. Reprod Biol Endocrinol 2009;7:140.
- 6 Holick MF. *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med 2007;357:266-81.
- 7 McGrath J, Selten JP, Chant D. *Longterm trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration - data from Australia and the Netherlands*. Schizophr Res 2002;54:199-212.
- 8 Turner AG, Anderson PH, Morris HA. *Vitamin D and bone health*. Scand J Clin Lab Invest Suppl 2012;243:65-72.
- 9 Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. *Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency*. Reumatismo 2011;63:129-47.
- 10 Alshahrani F, Aljohani N. *Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity*. Nutrients 2013;5:3605-16.
- 11 Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. *Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease*. Kidney Int 2007;71:31-8.
- 12 Holick MF. *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med 2007;357:266-81.
- 13 MacLaughlin J, Holick MF. *Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3*. J Clin Invest 1985;76:1536-8.
- 14 Bischoff H, Giovannucci E, Willett W, et al. *Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes*. Am J Clin Nutr 2006;84:18-28.
- 15 U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2011. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 24. Nutrient Data Laboratory Home Page.
- 16 Holick MF. *Sunlight and vitamin D: both good for cardiovascular health*. J Gen Intern Med 2002;17:733-5.
- 17 Bikle DD. *Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications*. Chem Biol 2014;21:319-29.
- 18 Sugimoto H, Shiro Y. *Diversity and substrate specificity in the structures of steroidogenic cytochrome P450 enzymes*. Biol Pharm Bull 2012;35:818-23.
- 19 Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, et al. *Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis*. Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD000227.
- 20 Harvard School of Public Health Nutrition Source. *Vitamin D and health*. www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/what-should-you-eat/vitamin-d/index.html. Accessed August 30, 2010.
- 21 Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, et al. *Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults*. Am J Clin Nutr 2012;95:1350-6.
- 22 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.
- 23 Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, et al. *Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol*. Bone 2014;59:14-9.
- 24 Haddad Jr JG, Rojanasathit S. *Acute administration of 25-hydroxycholecalciferol in man*. J Clin Endocrinol Metab 1976;42:284-90.
- 25 De Luca HF. *Overview of general physiologic features and functions of vitamin D*. Am J Clin Nutr 2004;80(Suppl):1689-96S.
- 26 Cavalli L, Cavalli T, Marcucci G, et al. *Biological effects of various regimens of 25-hydroxyvitamin D3 (calcidiol) administration on bone mineral metabolism in postmenopausal women*. Clin Cases Miner Bone Metab 2009;6:169-73.
- 27 Rossini M, Viapiana O, Idolazzi I, et al. *Razionale e risultati del trattamento settimanale con calcifediolo nell'osteoporosi postmenopausale e senile*. Minerva Med 2007;98:53-68.
- 28 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stoklin E, et al. *Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: effects on 25(OH)D3 levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity*. J Bone Miner Res 2012;27:160-9.
- 29 Brandi ML, Minisola S. *Calcidiol [25(OH)D3]: from diagnostic marker to therapeutic agent*. Curr Med Res Opin 2013;29:1565-72.
- 30 Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. *IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults*. OsteoporosInt 2010;21:1151-4.
- 31 Petta S, Cammà C, Scazzone C, et al. *Low vitamin D serum levels in related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C*. Hepatology 2010;51:1158-67.

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