

CORSO DI AGGIORNAMENTO E.C.M.

Programma Nazionale per la Formazione Continua degli Operatori della Sanità

**Ruolo centrale del calcifediolo,  $25(\text{OH})\text{D}_3$ .  
Importanza dello status D vitaminico  
in ambito clinico**



**Bruno Farmaceutici**



Visualizza la relazione integrale collegandoti al sito [www.osteoporosi.com](http://www.osteoporosi.com)

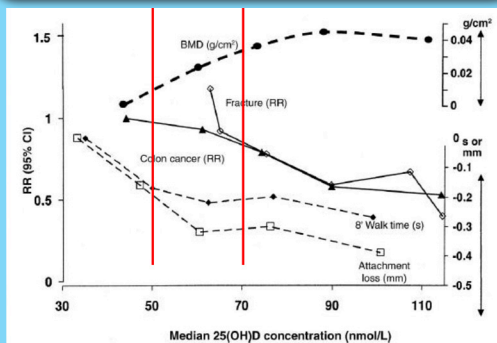
## Ruolo del calcifediolo nella pratica clinica

Il Prof. Stefano Coaccioli, ha illustrato i vantaggi dell'utilizzo del calcifediolo nella pratica clinica. Egli ci riferisce che quanto più si scende di latitudine, tanto più si osserva nella popolazione una riduzione della vitamina D, come del resto si osserva anche nei pazienti diabetici. Mentre per questi ultimi la spiegazione può essere dovuta alla particolare struttura della cute che è costituita da proteine che si glicosilano nel corso del tempo, meno spiegabile è il fatto che in Sicilia si riscontri una più spiccata ipovitaminosi D rispetto ai paesi nordici come la Finlandia.

Ciò è spiegabile col fatto che le ore di maggiore incidenza dei raggi solari sulla terra vanno dalle 11.00 alle 15.00 e, mentre per i paesi caldi bisogna voler a tutti i costi esporsi al sole in queste ore particolarmente calde, nei paesi nordici è il momento migliore per stendersi e lasciarsi riscaldare dal tiepido sole. Inoltre, esistono dati epidemiologici che correlano alla carenza dell'ormone "Vitamina D" l'insorgenza di patologie cardiovascolari come: ipertensione, dislipidemia, infarto del miocardio, fibrillazione atriale ed ictus ischemico; o ancora ad altre patologie

come: obesità, problemi di memoria, depressione, mal di testa quotidiano e fibromialgia. È ormai risaputo che i recettori per l'ormone D sono ubiquitari e che, in particolar modo, sono presenti in tutti i leucociti. Partendo proprio da queste osservazioni, studi clinici hanno potuto dimostrare che bassi livelli di vitamina D possono aumentare l'azione pro-infiammatoria, determinando l'insorgenza di patologie come l'artrite o l'aterosclerosi (ormai classificata come patologia autoimmune) o altre patologie autoimmuni a carattere evolutivo: psoriasi, artrite reumatoide, lupus, colite ulcerosa, celiachia, asma e sclerosi multipla. Da ciò si deduce che la vitamina D non è necessaria solo per le ossa, ma anche per i fibroblasti della pelle e dei vasi sanguigni. Probabilmente il corpo umano utilizza maggiormente questo ormone durante il sonno, quindi un suo deficit viene duplicato o triplicato in caso di sonno interrotto.

### Correlazioni tra 25(OH)Vit.D<sub>3</sub>, BMD, fratture ed altri parametri di salute



Bischoff-Ferrari HA et al Am J Clin Nutr 2006

### Correlazioni tra 25(OH)Vit.D<sub>3</sub> e riduzione di incidenza di patologie

| Serum 25(OH)D ng/ml         | 0 | 10 | 20   | 30  | 40  | 50  | 60  | 70  |
|-----------------------------|---|----|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Rickets                     |   |    | 100% |     |     |     |     |     |
| Osteomalacia                |   |    | 100% |     |     |     |     |     |
| Cancers, all combined       |   |    |      |     |     |     |     |     |
| Breast cancer               |   |    |      | 30% |     | 50% |     | 67% |
| Ovarian cancer              |   |    |      |     | 20% | 25% |     |     |
| Colon cancer                |   |    |      | 50% |     | 67% |     |     |
| Non-Hodgkins lymphoma       |   |    |      | 25% | 30% |     |     |     |
| Kidney cancer               |   |    |      | 50% |     | 67% |     |     |
| Endometrial cancer          |   |    |      |     |     | 35% |     |     |
| Type 1 diabetes             |   |    |      | 50% |     | 80% |     |     |
| Type 2 diabetes             |   |    |      | 50% |     |     |     |     |
| Fractures, all combined     |   |    |      | 50% |     |     |     |     |
| Falls, women                |   |    |      | 72% |     |     |     |     |
| Multiple sclerosis          |   |    |      |     | 50% |     | 66% |     |
| Heart attack (men)          |   |    |      | 50% |     |     |     |     |
| Peripheral vascular disease |   |    |      | 80% |     |     |     |     |
| Preeclampsia                |   |    |      | 50% |     |     |     |     |
| Cesarean section            |   |    |      | 75% |     |     |     |     |

(Holick MF. Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications. 2nd edition, 2010)

Figura 1.

studio italiano di Cavalli-Brandi, i valori basali dei markers biochimici di rimodella-



mento osseo nelle donne in post-menopausa venivano migliorati significativamente senza avere alterazioni della funzionalità renale sia somministrando 25 gtt/sett., sia 50 gtt/mese, sia 100 gtt/mese.

Un altro studio italiano del 2011, afferma che la somministrazione mensile di 500 µg di calcifediolo determina, in quattro mesi, uno statisticamente significativo incremento di 25(OH)D con un'altrettanta significativa riduzione del paratormone. Da quanto detto è chiaro che la concentrazione desiderabile di 25(OH)D deve essere  $\geq 75$  nmol/L ( $\geq 30$  ng/ml); la International Osteoporosis Foundation (IOF) e l'Endocrine Society sostengono che la riduzione del rischio di caduta e di fratture richiedano rispettivamente una soglia di calcifediolo non inferiore a 24 ng/ml e 30 ng/ml. Il calcifediolo ha anche un ruolo nel metabolismo autocrino e paracrino perché interagisce con le 1- $\alpha$  idrossilasi extrarenali. La regolazione di 1 $\alpha$ -idrossilasi, che si trova nei siti extrarenali è molto diversa da quella dell'enzima renale ed in linea con le funzioni autocrine/paracrine svolte da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> prodotto localmente, sebbene il gene che controlla l'espressione e l'attività di 1 $\alpha$ -idrossilasi nei tessuti extrarenali sia identico a quello che lo governa nel rene. La produzione locale di 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dipende dai livelli di 25(OH)D e ciò potenzialmente spiega l'associazione tra deficit di vitamina D e malattie autoimmuni

e/o neoplasie, che, non essendo soggetta a un feedback negativo mediato da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, come avviene per l'enzima renale, non aumenta la concentrazione di ormone attivo circolante; per questo motivo è necessario avere livelli ottimali di calcifediolo. Con bassi livelli di calcifediolo la produzione di calcitriolo avviene solo a livello renale ma non a livello dei tessuti extrarenali (perdendo la produzione autocrina e paracrina con cessazione dei meccanismi di regolazione correlati allo status della vitamina D); mentre, in condizioni di normali livelli di 25(OH)D la produzione di calcitriolo avviene sia a livello renale che extrarenale (prostata, endotelio, colon, mammella, ecc.) rispettando la produzione autocrina e paracrina locale atta a regolare tali tessuti. Il calcifediolo può essere somministrato sempre, anche in pazienti con grave insufficienza epatica, perché esso non ha bisogno dell'idrossilazione epatica; non può



Figura 2.

essere somministrato solo in presenza di una gravissima insufficienza renale (Figura 2).

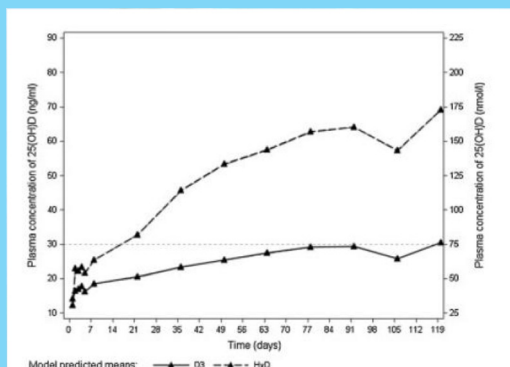
Nel 2012 lo studio Bischoff-Ferrari ha dimostrato come la supplementazione orale di calcifediolo vs vitamina D, abbia effetti sui livelli di calcifediolo, sulla funzionalità degli arti inferiori, sulla pressione arteriosa e su alcuni markers dell'immunità innata. Il protocollo clinico suddivideva le 20 donne in 4 sottogruppi: 5 donne trattate con calcifediolo 20 µg 1 volta al giorno; 5 donne trattate con calcifediolo 140 µg 1 volta alla settimana; 5 donne trattate con coledcalciferolo 20 µg (200 UI) 1 volta al giorno; 5 donne trattate con coledcalciferolo 140 µg (5600 UI) 1 volta alla settimana. La completa sovrapposizione e corrispondenza dei vari dati analitici e dei parametri tra i due sottogruppi (25(OH)D e vitamina D), ha permesso la fusione e l'elaborazione dei dati in due gruppi: quelli trattati con calcifediolo e quelli trattati con coledcalciferolo. I valori basali di 25(OH)D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, calcemia e PTH erano sovrapponibili nei vari sottogruppi. Come risultato (Figura 3) si è avuto che i livelli medi di 25(OH)D sono aumentati a 69.5 ng/ml nel gruppo trattato con 25(OH)D, mentre solo di 31.0 ng/ml nel gruppo trattato con vitamina D<sub>3</sub>. Le donne trattate con 25(OH)D hanno avuto una pro-



Heike Annette Bischoff-Ferrari

**JBMR**

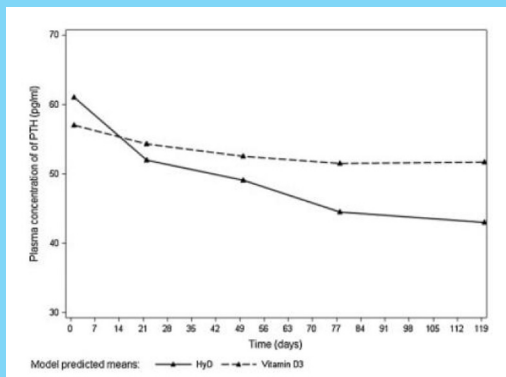
**Variazioni plasmatiche di 25OHD nelle pazienti trattate con calcifediolo o colecalciferolo**



Heike Annette Bischoff-Ferrari

**JBMR**

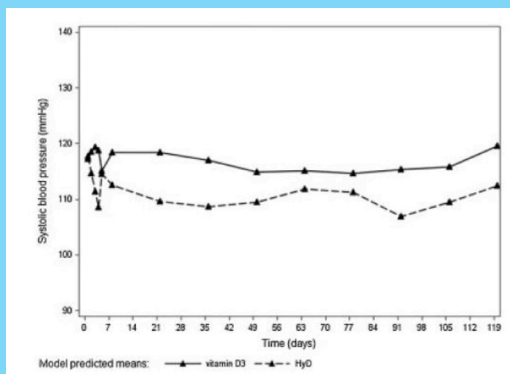
**Variazioni plasmatiche di PTH nelle pazienti trattate con calcifediolo o colecalciferolo**



Heike Annette Bischoff-Ferrari

**JBMR**

**Variazioni della pressione arteriosa sistolica nelle pazienti trattate con calcifediolo o colecalciferolo**



abilità superiore di 2,8 volte di mantenere o migliorare la funzionalità degli arti inferiori (odds ratio [OR] 2,79; 95% intervallo di confidenza [IC] 1.18-6.58) rispetto a quelle trattate con vitamina D<sub>3</sub> (test seduto/in piedi che valuta la forza di flessione ed estensione del ginocchio), ed una riduzione di 5,7 mmHg della pressione arteriosa sistolica ( $p=0.0002$ ). Entrambi i tipi di vitamina D hanno contribuito a una diminuzione di cinque dei sette markers dell'immunità innata, ma tale riduzione è stata statisticamente significativa e più marcata per il gruppo trattato con 25(OH)D e per i seguenti markers: IL-12, MCP-1 e la MIP-1b; si è avuto anche un innalzamento a valori normali dei livelli dei markers antinfiammatori. Per entrambi i gruppi non ci sono stati casi di ipercalcemia.

Per concludere si può affermare che il calcifediolo è il principale parametro di riferimento per lo status vitaminico D; by-passa il distretto epatico e non è influenzato da problemi di insufficienza epatica né dal metabolismo di altri farmaci; ripristina rapidamente il deficit di 25(OH)D senza accumulo a livello del tessuto adiposo e/o muscolare; corregge rapidamente i valori di PTH con miglioramento della performance muscolare; ha un tempo di emivita di circa 14-20 giorni (monosomministrazione settimanale o mensile); rispetta i meccanismi omeostatici e fisiologici in funzione delle necessità dell'organismo; rispetta i meccanismi autocrini e paracrini correlati alla trasformazione del 25(OH)D in 1,25(OH)D da parte dell'1 $\alpha$ -idrossilasi a livello dei tessuti extrarenali.

Figura 3.

Le argomentazioni riportate nel presente "Report Congressuale" sono state acquisite durante gli eventi formativi ECM dal titolo "Ruolo centrale del calcifediolo, 25(OH)D<sub>3</sub>. Importanza dello status D vitaminico in ambito clinico", tenuti il:

14/04/2012 a Foggia (ECM N° 26939)

20/04/2012 a Verona (ECM N° 27149)

05/05/2012 a Perugia (ECM N° 28901)

"Impiego clinico della vitamina D e dei suoi metaboliti", tenuto il:

26/01/2013 a Roma (ECM N° 49527)

I contenuti didattici del presente report congressuale sono di proprietà dei rispettivi autori.

Realizzazione:



Via A. Da Giussano, 61 A/B - 00176 Roma - Tel. 06/99330860

Via Romaldo, 8 - 84134 Salerno - Tel. 089/791420 - Fax 089/8422056

[www.diapoeventi.it](http://www.diapoeventi.it) - [info@diapoeventi.it](mailto:info@diapoeventi.it)