



XXX

CONGRESSO NAZIONALE GISMO

MALATTIE MUSCOLO-SCHELETRICHE
TERAPIA INTEGRATA, PERSONALIZZATA E QUALITÀ DI VITA
ROMA 6 - 7 ottobre 2023

GISMO

Gruppo Italiano Studio
malattie Metabolismo Osseo

- Osteoporosi
- Malattie Muscolo-Scheletriche
- Malattie Metaboliche
- Dolore
- Nutrizione



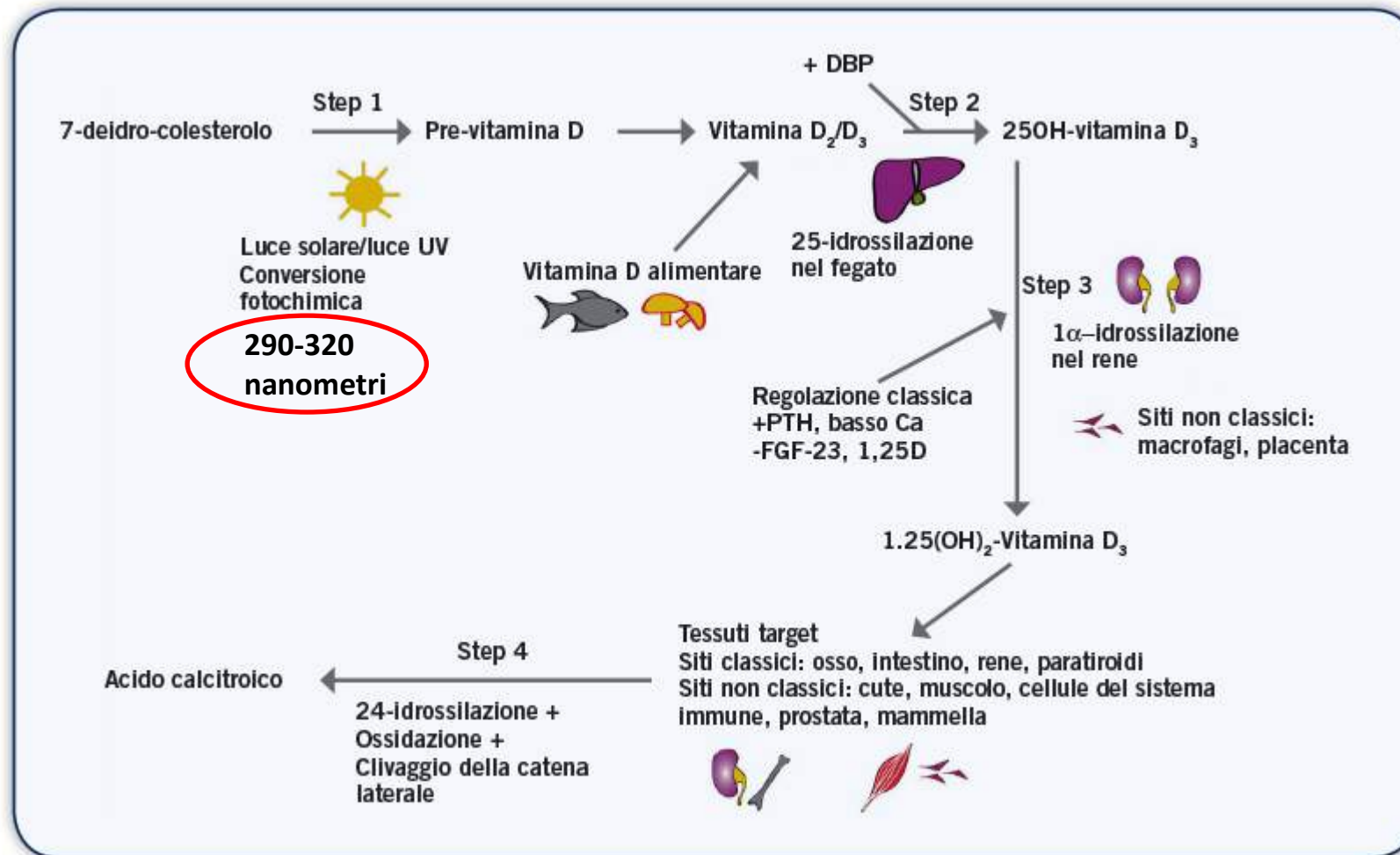
Dott. Vincenzo Vinicola
Reumatologo



Fondazione Santa Lucia I.R.C.C.S. - Roma



**EFFICACIA, SICUREZZA E APPROPRIATEZZA
DEI METABOLITI ATTIVI DELLA VIT.D**



METABOLITI DELLA VITAMINA D

ERGOCALCIFEROLO (VIT.D2) - COLECALCIFEROLO (VIT.D3)

CALCIFEDIOLO (25(OH)D)

ALFACALCIDIOLO (1^α(OH)D)

CALCITRIOLO (1,25(OH)₂D)



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology

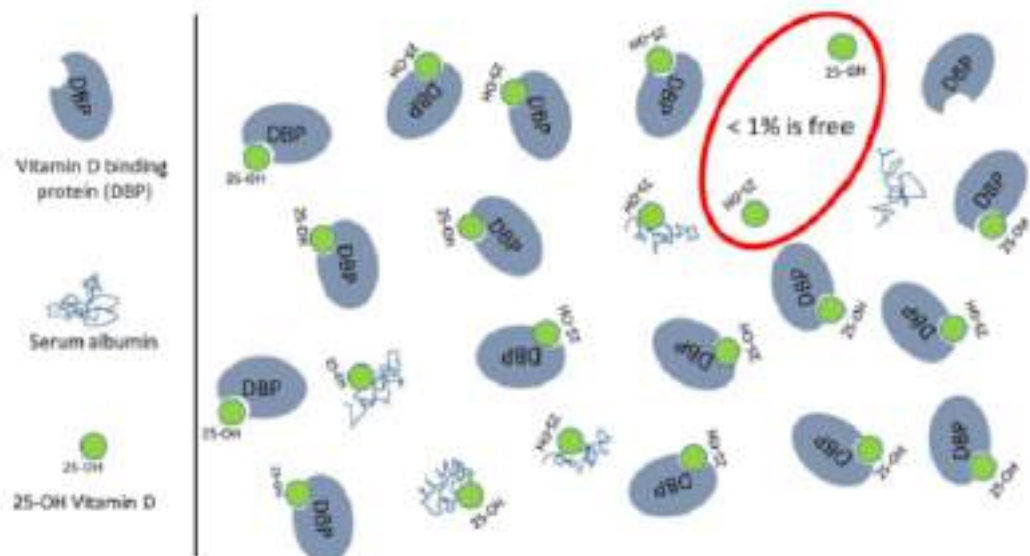
journal homepage: www.elsevier.com/locate/jsbm



Review

Why should we measure free 25(OH) vitamin D?

Oleg Tsuprykov^{a,b,1}, Xin Chen^{a,1}, Carl-Friedrich Hocher^{a,c}, Roman Skoblo^a, Lianghong Yin^c,
Berthold Hocher^{b,c,*}



85–90% di 25(OH)D è legata a DBP, \cong 10–15% ad albumina,
mentre la "free 25(OH)D" è < 1%

1 α IDROSSILASI IN SEDE
EXTRARENALE

COLON

MAMMELLA

CERVELLO

PLACENTA

POLMONE

PROSTATA

EPIDERMIDE

OSTEOBLASTI

MACROFAGI

CHERATINOCITI

Interpretazione dei livelli plasmatici di 25 (OH) D

nmol/l	ng/mL	Interpretazione
<25	<10	Grave carenza
25-50	10-20	Carenza
50-75	20-30	Insufficienza
75-125	30-50	Gamma ideale
125-375	50-150	Possibili effetti collaterali
>375	>150	Intossicazione

Pharmaceuticals (Basel). 2023 Apr 22;16(5):637.
doi: 10.3390/ph16050637.

Calcifediol: Why, When, How Much?

[Simone Donati](#), [Francesca Marini](#), [Francesca Giusti](#), [Gaia Palmini](#), [Cinzia Aurilia](#), [Irene Falsetti](#), [Teresa Iantomasi](#), [Maria Luisa Brandi](#)

Pharmacokinetic profile and effect on bone markers and muscle strength of two daily dosage regimens of calcifediol in osteopenic/osteoporotic postmenopausal women.

Gonnelli S, Tomai Pitinca MD, Camarri S, Lucani B, Franci B, Nuti R, Caffarelli C.

Aging Clin Exp Res. 2021 Sep;33(9):2539-2547. doi: 10.1007/s40520-020-01779-7. Epub 2021 Jan 28.

Calcifediol: Why, When, How Much?

Donati S, Marini F, Giusti F, Palmini G, Aurilia C, Falsetti I, Iantomasi T, Brandi ML.

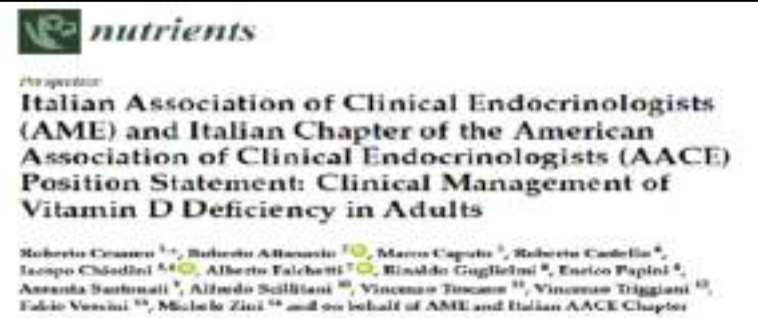
Pharmaceuticals (Basel). 2023 Apr 22;16(5):637. doi: 10.3390/ph16050637.

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.

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).

Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, Nuti R, Reginster JY, Ringe JD, Rizzoli R, Brandi ML.

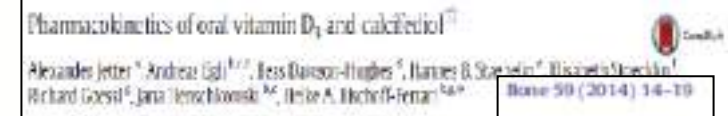
Endocrine. 2015 Sep;50(1):12-26. doi: 10.1007/s12020-015-0606-x. Epub 2015 May 1.



J Bone Miner Res. 2023 aprile;38(4):471-479.
doi: 10.1002/jbmr.4776. Epub 2023 13 febbraio.

Treatment a lungo termine ed effetto dell'interruzione del calcifediolo nelle donne in postmenopausa con carenza di vitamina D: uno studio randomizzato

[José Luis Pérez-Castrillón](#), [Antonio Dueñas-Laita](#), [Carlos Gomez-Alonso](#), [Esteban Jodar](#), [Javier Del Pino-Montes](#), [Maria Luisa Brandi](#), [Fernando Cereto Castro](#), [José Manuel Quesada-Gomez](#), [Laura Gallego Lopez](#), [José Manuel Olmos Martinez](#), [María Rosa Alhambra Exposito](#), [Bernat Galarraga](#), [Jesús González-Macías](#), [José Luis Neiro](#), [Ruggero Bouillon](#), [Gonzalo Hernández-Herrero](#), [Nieves Fernández-Hernando](#), [Sandra P. Chinchilla](#)



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.

Calcifediol in the management of vitamin D deficiency-related skeletal and extraskeletal diseases: overview and clinical cases.

Casado E, Costa E, Mezquita-Raya P, Andújar-Espinosa R, Neyro JL.

Drugs Context. 2023 Sep 6;12:2023-5-4. doi: 10.7573/dic.2023-5-4. eCollection 2023.

Determinants and effects of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy-vitamin D levels in patients with rheumatoid arthritis.

Varenna M, Manara M, Cantatore FP, Del Puente A, Di Munno O, Malavolta N, Minisola G, Adami S, Sinigaglia L, Rossini M.

Clin Exp Rheumatol. 2012 Sep-Oct;30(5):714-9. Epub 2012 Oct 17.

Osteoporos Int. 2018 Aug;29(8):1697-1711.
doi: 10.1007/s00198-018-4520-y. Epub 2018 Apr 30.

Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation?

[JM Quesada-Gomez](#), [R Bouillon](#)

Curr Med Res Opin. 29 novembre 2013 (11): 1565-72.
doi: 10.1185/03007995.2013.838549. Epub 2013 13 settembre.

Calcidiolo [25(OH)D3]: da marcatore diagnostico ad agente terapeutico

[Maria Luisa Brandi](#), [Salvatore Minisola](#)

Review

Hypovitaminosis D: Is It Time to Consider the Use of Calcifediol?

Roberto Casaroni ^{1,*}, Alberto Falchetti ^{2,3}, Roberto Altanasi ^{4,5}, Gaia Tabacco ⁴,
 Anda Mihaela Nacin ⁴ and Andrea Palermo ^{4,6}

**4 RCTs in doppio-cieco: 3 «randomized open-label trials» e 1 «prospective open-label trial»
 3 studi con singolo dosaggio e altri con dosaggi multipli**

Table 1. Studies focused on the comparison between calcifediol and cholecalciferol.

Author	Stella (67)	Ravara-Valsorda (68)	Rosold (69)	Berges-Lain (70)	Vera (71)	Letica (72)	Cockman (73)	Blackoff-Forsell (74)
Type of study	Open label RCT	Open label RCT	Open label RCT	Prospective open-label study	Double blind RCT	Double blind RCT	Double-blind, placebo-controlled RCT	Double blind RCT
Study population	55 (11 female) healthy adults, 24 years of age with a mean BMI of 24.8 kg/m ²	25 postmenopausal osteoporotic women with an average age of 67 years and a BMI of 24.4 ± 4 kg/m ²	25 postmenopausal osteoporotic or osteoporotic women	114 healthy adults with a mean age of 70 years	49 subjects (men and women aged 70–80 years with a BMI between 22 and 30 kg/m ²)	75 healthy women aged 60–70 years with a baseline PTH between 10 and 20 ng/m ²	60 healthy adults aged >50 years with a mean BMI of 25.7 ± 4.8 kg/m ²	200 healthy postmenopausal women with a mean age of 65.8 ± 7.7 years and a BMI between 18 and 30 kg/m ²
Baseline Mean 25(OH)D level Assay	16.6 ± 3.1 ng/ml, chemoluminescence immunoassay	27.5 ± 3.0 nmol/L, HPLC and ultraviolet detection method	27 nmol/L, radioimmunoassay	67.4 ± 25.0 pmol/L, competitive protein binding assay with chromatography	30.4 ± 11.0 nmol/L, UHPLC-MS/MS	31.54 ± 3.51 ng/ml, HPLC-MS/MS	43.6 ± 17.3 nmol/L, ELISA	33.7 ± 3.9 ng/ml, HPLC-MS/MS
Intervention	60 µg cholecalciferol daily for 52 weeks	25 µg calcifediol, 25 µg calcifediol/week, 25 µg calcifediol/other week for one year	4000 IU calcitriol, 4000 IU cholecalciferol for one year	25 µg daily, 250 µg cholecalciferol, 1250 µg cholecalciferol for 8 weeks; 10 µg calcifediol, 20 µg calcifediol, 30 µg calcifediol for 4 weeks; 0.2 µg calcitriol, 1.4 µg calcitriol, 1.7 µg calcitriol for 2 weeks	30 µg calcifediol, 6 µg calcifediol, 10 µg calcifediol for 70 weeks	20 µg calcifediol, 30 µg calcifediol, 100 µg calcifediol for 20 weeks, 100 µg calcifediol for 10 weeks, 1000 IU cholecalciferol both before (baseline) and	placebo, 20 µg cholecalciferol, 7 µg calcifediol, 20 µg calcifediol for 50 weeks	20 µg cholecalciferol, 70 µg calcifediol for 4 months
Results	The mean total 25(OH)D significantly increased to a 37 ng/ml by 1 week of calcifediol, while among the cholecalciferol group, the mean total 25(OH)D remained <28 ng/ml for the entire study	Calcifediol increased significantly 25(OH)D serum levels compared with cholecalciferol. The increase in 25(OH)D serum levels was almost 2-fold higher in the group treated with the weekly calcifediol.	The compliance with the weekly cholecalciferol was over 90%, and determined mean levels of 25(OH)D were similar to those obtained with calcifediol.	The treatment with calcifediol significantly increased 25(OH)D serum levels more than cholecalciferol.	Calcifediol significantly elevated serum 25(OH)D concentrations more rapidly compared with cholecalciferol.	20 µg calcifediol given daily or 100 µg given weekly appeared to significantly correct vitamin D deficiency more rapidly and reliably than the same dose of daily or weekly cholecalciferol.	20 µg calcifediol daily significantly increased 25(OH)D serum levels more than either 20 µg cholecalciferol or 7 µg calcifediol daily.	Interventions established that significant increases in 25(OH)D serum levels were obtained.
Notes	After 12 months, calcifediol was found to be more potent than cholecalciferol.	Calcifediol was 4.4 times more potent in increasing 25(OH)D serum levels compared with cholecalciferol.	The potency of calcifediol (vitamin D ₃) in increasing 25(OH)D was 1.66.	The potency in increasing 25(OH)D levels of calcifediol was 2.2–3.2 times more than cholecalciferol at a low dosage and 7.0 times more for the highest dosages of both products.	5 µg of calcifediol had a potency of about 1.04 versus cholecalciferol for both of the dosages (10–30 µg), the potency was about 7.	Daily calcifediol was 2.3 times more potent than cholecalciferol and weekly calcifediol was 3.5 times more potent than cholecalciferol.	Calcifediol seemed to be 4.3–5.3 times more potent than cholecalciferol. Both dosages of calcifediol reduced serum PTH vs placebo.	Potency of calcifediol was 2.6. Calcifediol increased a decrease of PTH weekly 30%

BMI: body mass index; calcifediol: calcifediol; calcitriol: calcitriol; cholecalciferol: cholecalciferol; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; HPLC-MS/MS: liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry; HPLC-MS/MS: liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry detector; SBP: systolic blood pressure; IU: international unit; RCT: randomized clinical trial.

«calcifediolo sembra essere 2-6 volte più potente del colecalciferolo e con più rapido incremento di 25(OH)D»

CONSENSUS E LG CONSIGLIANO CALCIFEDIOLO IN CASO DI:

- **OBESITA'**
- **INSUFFICIENZA EPATICA**
- **MALASSORBIMENTO**
- **CELIACHIA E/O MAL. DEL PICCOLO INTESTINO**
- **GASTRECTOMIA**
- **ANTICONVULSIVANTI (CITOCROMO P450)**

<p>COLECALCIFEROLO ATC A11CC05</p>	<p>Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D.</p>	<p>A/RR/Nota 95 per la prescrizione nell'adulto</p>	<p>È l'indicazione in assoluto più ampia. Presenta il maggior numero di forme farmaceutiche disponibili. È, inoltre, la molecola più studiata.</p>
<p>CALCIFEDILOLO ATC A11CC06</p>	<p>Gocce</p> <p>BAMBINI: ipocalcemia del neonato, prematuro o immaturo, rachitismo casenziale con ipocalcemia, rachitismo vitamino-resistente, osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata, ipocalcemia da corticoterapia, da ipoparatiroidismo idiopatico, da anticonvulsivanti.</p> <p>ADULTI: osteomalacia nutrizionale da carenza o malassorbimento, osteomalacia da anticonvulsivanti, osteoporosi con componente osteomalacica, osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata, ipocalcemia da affezioni epatiche, ipoparatiroidismo idiosintatico o postoperatorio, ipomagnesiemia da carenza di vitamina D, osteoporosi post-menopausale.</p> <p>Capsule</p> <p>Trattamento della carenza di vitamina D nei casi in cui risulta necessaria la somministrazione iniziale di dosi elevate a in cui sia preferibile una somministrazione dilazionata nel tempo, come nelle seguenti situazioni: come coadiuvante nel trattamento dell'osteoporosi; nei pazienti affetti da sindrome da malassorbimento; osteodistrofia renale; patologie ossee indotte dal trattamento con corticosteroidi.</p>	<p>A/RR/ Nota 96 per la prescrizione nell'adulto limitatamente alla formulazione in capsule</p>	<p>Il derivato idrossilato in posizione 25 è la molecola attualmente dosata dai test di laboratorio, ritenuta espressione più attendibile dello status vitaminico.</p> <p>In base a studi di farmacocinetica <u>normalizza più rapidamente i livelli di Vitamina D e risulta efficace anche in condizioni di malassorbimento.</u></p> <p>La prima formulazione commercializzata è quella in gocce (1981), mentre la formulazione in capsule molli è disponibile a partire dal 2018. Questa consente dosi più elevate per somministrazione ad intervalli più ampi, inoltre possiede indicazione terapeutica per il trattamento della carenza di vitamina D, che invece la formulazione in gocce non <u>presenta.</u></p> <p>La letteratura sull'efficacia antifratturativa è carente.</p>
<p>COLECALCIFEROLO/SALI DI CALCIO ATC A12AX</p>	<p>Trattamento degli stati di carenza concomitante di vitamina D e calcio in soggetti anziani. Supplemento di vitamina D e calcio come aggiunta a terapie</p>	<p>A/RR/ Nota 96 per la prescrizione nell'adulto</p>	<p>La prescrizione dovrebbe avvenire previa valutazione da parte del clinico del reale intake di calcio con la dieta</p>

POTENZIALE VANTAGGIO SUPPLEMENTAZIONE CALCIFEDIOLO: *aumento di 25(OH)D lineare e indipendente dai valori basali.*

Cianferotti L et al Endocrine 2015

EFFETTO EFFICACE NEL BREVE-MEDIO TERMINE SUL METABOLISMO MINERALE, SI MANIFESTA SIA CON DOSAGGI GIORNALIERI CHE SETTIMANALI DI CALCIFEDIOLO NEL TRATTARE INADEGUATEZZA O CARENZA DI QUESTA POPOLAZIONE DI SOGGETTI.

Minisola S et al Osteoporos. Int. 2017

EMIVITA

COLECALCIFEROLO (Vit.D) = Immagazzinato nei tessuti adiposi circa 2 giorni

CALCIFEDIOLO (25(OH)D) = 3 settimane

CALCITRIOLO (1,25(OH)2D) = poche ore

Smith JE & Goodman DS J. Clin. Investig. 1971; Plum LA & DeLuca HF Clin. Rev. Bone Miner. Metab. 2009;



CALCIFEDIOLO

0,266 mg/mese



- **Incremento lineare come nella formulazione in gtt giornaliera o settimanale?**
 - **Per quanto tempo?**
 - **Ipercalcemia?**
 - **Tossicità?**

ORIGINAL ARTICLE

Effects of alendronate and calcifediol compared to alendronate and cholecalciferol in osteoporotic patients

Emiliano GIAMPÀ ^{1*}, Mario DI BONITO ², Valentino FERRETTI ³,
Giuseppe NUVOLE ⁴, Franco PAOLETTI ⁵, Marco PIAZZINI ⁶,
Mauro RANIERI ⁷, Marco A. TUVERI ⁸, Vincenzo VINICOLA ⁹

¹Albanian Institute of Manual Medicine, Tirana, Albania; ²ASL Napoli 2 Nord, Pozzuoli, Naples, Italy; ³Salus Institute, Genoa, Italy; ⁴Area Socio Sanitaria Sassari, Sassari, Italy; ⁵Service of Rheumatology, Azienda Sanitaria Regionale del Molise, S.F. Caracciolo Hospital, Agnone, Isernia, Italy; ⁶AUSL Toscana Sud Est, Arezzo, Italy; ⁷Presidio Territoriale di Assistenza Tagliacozzo, Tagliacozzo, L'Aquila, Italy; ⁸Area Socio Sanitaria Oristano, Oristano, Italy; ⁹Ambulatory of Osteoporosis, Unit of Medicine, Santa Lucia Foundation, Rome, Italy

300 postmenopausal osteoporotic women

- **150 women: alendronate 70mg + calcifediol 0.266 mg soft capsules monthly**
- **150 women: alendronate 70mg + cholecalciferol 25.000 U.I. monthly.**

Follow up: 4 months and 12 months.

VISITA

data visita centro n. paziente

iniziali (nome – cognome)..... data di nascita.....

peso..... altezza (cm)..... Sesso: Maschio Femmina

età menopausa..... Tipo menopausa: spontanea chirurgica

HRT: si no durata terapia.....

fumatore: si no numero sigarette/die..... anni.....

Attività fisica scarsa moderata intensa

storia di fratture: si no

pregressa terapia per ipovitaminosi D: si no

tipologia di farmaco prescritto in precedenza per ipovitaminosi D:.....

Trattamenti farmacologici concomitanti compresi quelli per osteoporosi

.....

.....

Patologie di rilievo.....

.....

.....

Terapia effettuata per ipovitaminosi D prescritta alla visita basale

Calcifediolo 0,266 mg.1 mese Colecalciferolo 25000 UI mese Colecalciferolo 100.000 UI mese

Calcifediolo 0,266 mg.2 mese Colecalciferolo 50000 UI mese

Visita di controllo a 3 mesi

Data visita..... aderenza al trattamento con vit D (percentuale da 0 a 100%).....

trattamenti farmacologici concomitanti (variazioni).....

.....

patologie di rilievo (subentrate).....

Visita di controllo a 12 mesi

Data visita..... aderenza al trattamento con vit D (percentuale da 0 a 100%).....

trattamenti farmacologici concomitanti (variazioni).....

patologie di rilievo (subentrate).....

Valutazione aderenza supplementazione con vit D

Ha interrotto la terapia? si no Data interruzione.....

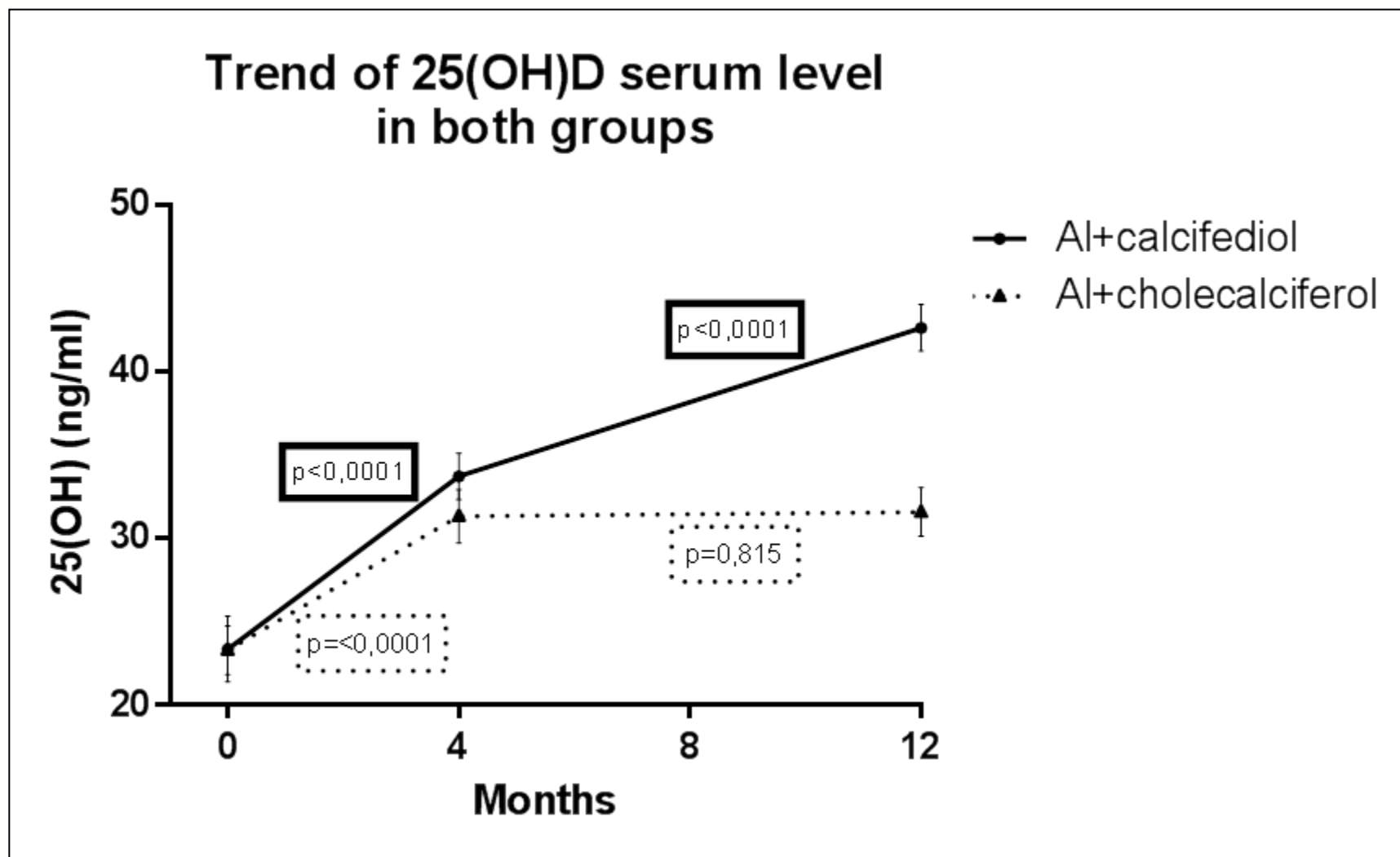
cause interruzione della terapia: eventi avversi (specificare).....

assenza percepita di efficacia paura eventi avversi costo altro.....

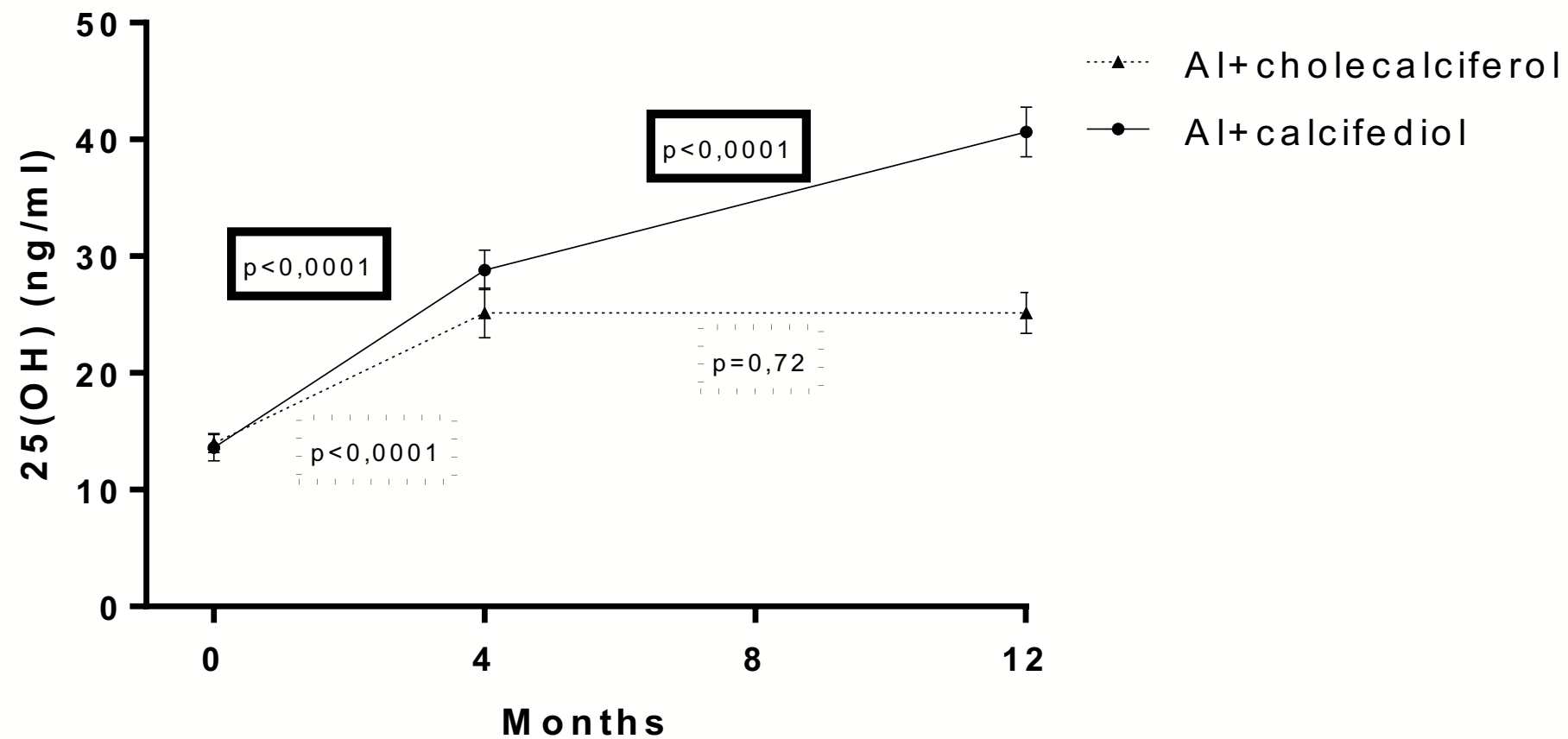
	T0	(T1) 4 mesi	(T3) 12 mesi
Calcio			
Fosforo			
Vitamina D			
Creatinina			
PTH		(non necessario)	
Fosfatasi alcalina			

	(Al+cholecalciferol)	(Al+calcifediol)	P value
Age	66±8	68±10	0,1389
BMI	23,52±3,5	23,34±3,4	0,82
Calcium (mg/dl)	9,2±0,53	9,2±0,58	0,667
phosforus (mg/dl)	3,89±0,87	3,79±0,73	0,4894
25(OH)D (ng/ml)	23,3±9,1	23,37±12,23	0,3945
Creatinine (mg/dl)	0,96±0,2	0,92±0,18	0,4568
PTH (pg/l)	54,5±20	63,57±20,2	0,09

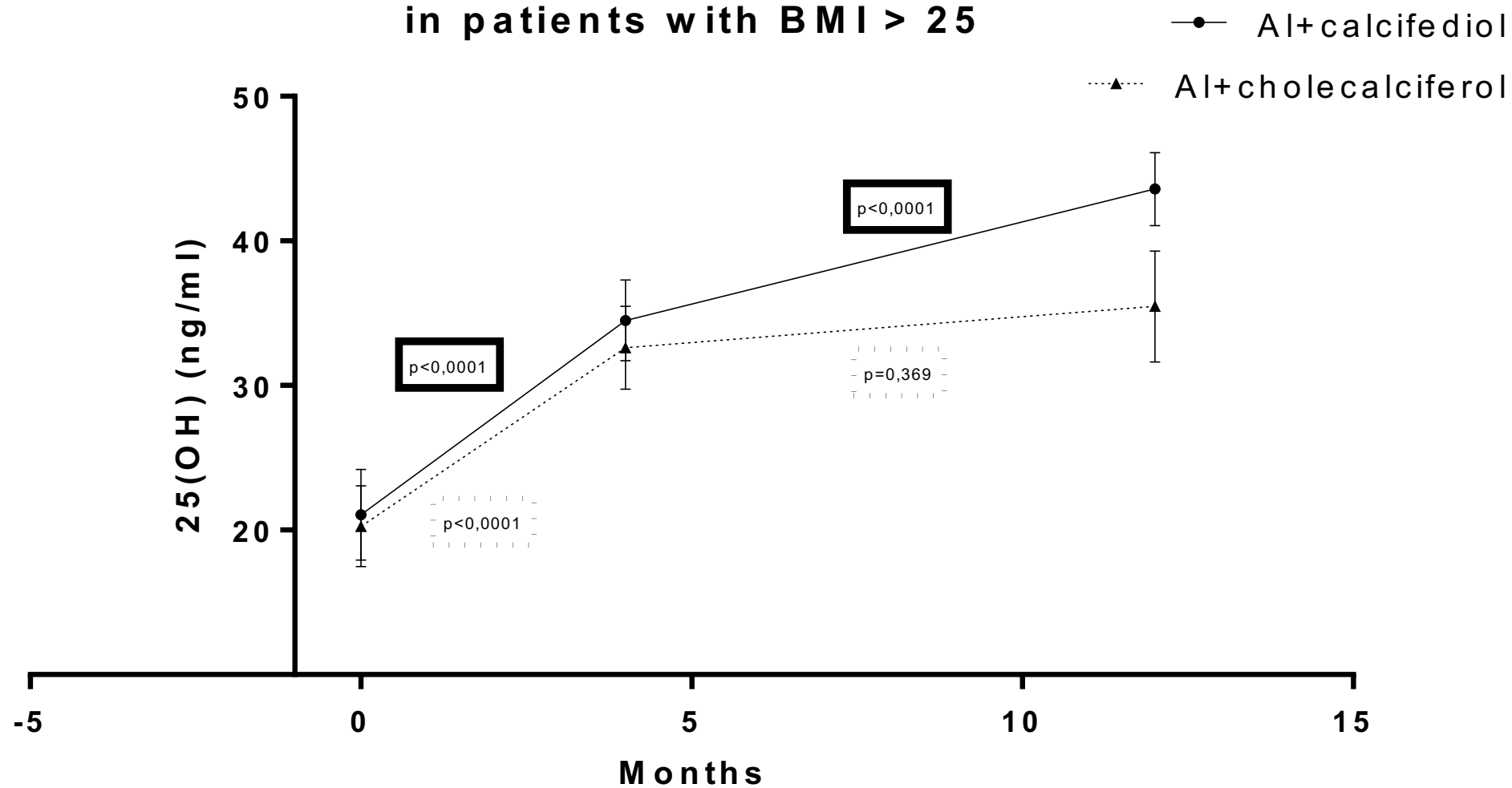
	(Al+cholecalciferol)	(Al+calcifediol)
25(OH)D (ng/ml) at T0	23,3±9,1	23,37±12,23
25(OH)D (ng/ml) at T4	31,34±8,53	33,73±8,66
25(OH)D (ng/ml) at T12	31,60±9,19	42,65±8,70



Trend of 25(OH)D serum level in patients with vitamin D deficiency



Trend of 25(OH)D serum level in patients with BMI > 25



Al+cholecalciferol group		Al+calcifediol group	
Calcemia (mg/dl)	25[OH]D (ng/ml)	Calcemia (mg/dl)	25(OH)D (ng/ml)
10,8	40	10,7	45
10,4	38	10,5	44
10,4	33	10,5	65
10,3	40	10,4	61
10,2	28	10,4	32
10,2	35	10,4	57
10,2	36	10,3	47,5
10,2	33	10,3	54
10,2	21	10,3	42
10,2	20	10,3	56
		10,2	66
		10,2	29,5
		10,2	53
		10,2	46
		10,2	58
		10,2	55
		10,2	48
		10,2	43
		10,2	54
		10,2	64

Values of patients with calcemia equal or above 10.2 mg/dl and the relative value of vitamin D serum level at T12 in both groups

Exact values of 25(OH)D for subjects with 25(OH)D serum level ≥ 60 ng/ml and relative calcemia at each time and for both groups

Al+cholecalciferol group					Al+calcifediol group				
Ca T4 (mg/dl)	25(OH)D T4 (ng/ml)		Ca T12 (mg/dl)	25(OH)D T12 (ng/ml)	Ca T4 (mg/dl)	25(OH)D T4 (ng/ml)		Ca T12 (mg/dl)	25(OH)D T12 (ng/ml)
			9,7	65	9,7	65		10,2	66
			9,7	64	9,7	64		9	65
								10,5	65
								10,2	64
								9,9	62
								10,4	61
								9,2	60

CRITICITA' E LIMITI

- **OMOGENEITA' DEL CAMPIONE**
- **NUMERO SOGGETTI ARRUOLATI**
- **CALCIURIA**
- **CERTEZZA SUL TEMPO TRA L'ASSUNZIONE DELLA VIT.D E IL PRELIEVO**
- **CALCIFEDIOLO 0,266 MG VS COLECALCIFEROLO =/> 50.000 UI**
- **INFLUENZA DELLA POLITERAPIA (P450)**

GRAZIE
...PER IL MANTENUTO
STATO DI VEGLIA

