

## Vitamina D nativa o attivata: quale forma è indispensabile?



Antonio Bellasi

Il metabolismo della vitamina D è complicato e convoluto. Esistono due fonti principali di vitamina D: vitamina D<sub>2</sub> o ergocalciferolo e vitamina D<sub>3</sub> o calcitriolo. Entrambi i precursori vengono idrossilati a livello epatico per formare 25(OH)vitamina D chiamata anche vitamina D nutrizionale (calcifediolo). La vitamina D nutrizionale è successivamente idrossilata a livello renale e in minima parte a livello extrarenale per formare 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D o calcitriolo (chiamata vitamina D attivata) (1).

Per anni i nefrologi hanno dato per scontato che il progressivo ridursi della funzione renale associato all'insufficienza renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD) renda indispensabile la supplementazione di vitamina D attivata (Tab. I). Per quanto logica, questa posizione contrasta con l'osservazione che anche i livelli di 25OH vitamina D (calcidiolo) sono mediamente ridotti in CKD e che, anche in CKD, tanto più ridotti sono i livelli di calcidiolo tanto più elevato è il rischio di danno d'organo e di morte. Il sottile equilibrio che regola la produzione e l'attivazione di vitamina D è ulteriormente complicato dall'evidenza che entrambi i metaboliti si legano al recettore per la vitamina D (*Vitamin D Receptor*, VDR), anche se con affinità differenti. Studi di scienza di base suggeriscono, inoltre, che le varie forme di vitamina D a disposizione del clinico (Tab. I) possono indurre l'attivazione o il silenziamento di geni differenti, pur agendo sullo stesso recettore (1). Se calcidiolo e calcitriolo nutrono pari dignità (almeno dal punto di vista dell'associazione con gli esiti clinici importanti, per esempio morte e morte cardiovascolare) ma presentano azioni biologiche differenti (almeno in parte), perché limitare i nostri trattamenti all'uso di una sola forma di vitamina D?

Nonostante il razionale biologico sia allettante, l'evi-

denza clinica disponibile non è sufficiente a dirimere il dilemma. I pochi studi clinici randomizzati (RCT) che hanno studiato gli effetti della vitamina D su esiti clinici rilevanti hanno dato risultati contrastanti (1). Sebbene il paracalcitolo migliori la funzione endoteliale e riduca la proteinuria in soggetti diabetici, non sembra essere associato a un miglioramento dell'ipertrofia ventricolare sinistra nei pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento conservativo (1). Purtroppo la necessità di arruolare un numero cospicuo di soggetti limita fortemente la realizzazione di studi clinici di intervento per verificare l'impatto delle diverse forme di vitamina D sulla sopravvivenza, sebbene un grosso *trial* clinico indipendente per verificare l'impatto della supplementazione di calcidiolo sul rischio di morte in soggetti in emodialisi (NURIVITA - NCT01457001) sia oggi in corso. si può cambiare come segue:

Gli studi clinici disegnati potrebbero tuttavia essere viziati dall'uso di una sola forma di vitamina D. Come elegantemente riassunto da Dusso e Arcidiacono, forme native ed attivate della vitamina D potrebbero avere in parte azioni differenti e complementari ed originare risultati inconcludenti.

Sulla scorta di questo razionale, le Linee Guida internazionali KDIGO per la gestione delle alterazioni del metabolismo minerale in insufficienza renale, suggeriscono coerentemente la correzione della carenza di vitamina D nutrizionale (25OH vitamina D) (3). Nell'esperienza pratica di tutti i giorni, l'utilizzo della sola vitamina D nutrizionale è in grado (almeno in una certa misura) di correggere l'incremento del paratormone, specialmente nei soggetti anziani, disnutriti e con marcato deficit di 25OH vitamina D. Tuttavia, con il progredire dell'insufficienza renale cronica, sembra necessario l'utilizzo di forme attivate di vitamina D per contenere e correggere l'iperparatiroidismo secondario.

In assenza di nuove evidenze, non è facile dirimere il dilemma su quale forma di vitamina D sia da preferire ma, alla luce del razionale biologico, potrebbe essere utile l'uso combinato di forme native e attivate per correggere le alterazioni della CKD-MBD (*Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder*) nei nostri pazienti.

TABELLA I - Fonti e forme di vitamina D

		Forma nutrizionale	Forma attivata
Vitamina D <sub>2</sub> (origine animale)	Attivazione mediante raggi UV di ergosterolo	- Ergocalciferolo	- Doxercalciferolo [1α(OH)D <sub>2</sub> ] - Oxacalcitriolo [22oxa1.25(OH) <sub>2</sub> D <sub>2</sub> ]
Vitamina D <sub>3</sub> (origine dai lieviti)	Attivazione mediante raggi UV di 7-deidrocolesterolo (in quota parte deriva dalla dieta)	- Calcitriolo - Calcifediolo (idrossilata in posizione 25)	- Calcitriolo [1.25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> ] - Alfacalcidiolo [1α(OH)D <sub>3</sub> ] - Paracalcitolo [19-nor, 1.25α(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> ]

## Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.  
Conflict of interest: None of the authors has conflict of interest with this submission.

## Antonio Bellasi<sup>1,2</sup>, Mario Cozzolino<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Sant'Anna-Como, Como

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienza e Salute, Università degli Studi di Milano, Ospedale San Paolo, Milano

### Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Antonio Bellasi  
Azienda Ospedaliera Sant'Anna-Como  
Via Ravona 20  
22020 San Fermo della Battaglia (CO)  
antoniobellasi@gmail.com

## Bibliografia

1. Galassi A, Bellasi A, Auricchio S, Papagni S, Cozzolino M. Which vitamin D in CKD-MBD? The time of burning questions. *Biomed Res Int* 2013;2013:864012.
2. Dusso A, Arcidiacono MV. La carbamazepina antagonizza la soppressione di vitamina D-mediata dell'iperparatiroidismo secondario: patogenesi e possibilità terapeutiche. *Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche* 2014;26(4):354-8.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-130.

---

**Published online:** May 8, 2015